

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Februar 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/013530 A2(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/47,
31/4738, C07D 221/16, 491/04, 221/18, A61P 25/04,
C07D 215/48

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08729

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. August 2002 (05.08.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 37 488.7 3. August 2001 (03.08.2001) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MAUL, Corinna
[DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen (DE).
PRZEWOSNY, Michael [DE/DE]; Suermondplatz 3,
52062 Aachen (DE). ENGLBERGER, Werner, Günter
[DE/DE]; Sonnenweg 1, 52223 Stolberg (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des BerichtsZur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 03/013530 A2

(54) Title: SALTS OF SUBSTITUTED 1, 2, 3, 4-TETRAHYDROISOQUINOLINE-2-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: SALZE SUBSTITUIERTER 1, 2, 3, 4- TETRAHYDROCHINOLIN-2-CARBONSÄUREDERIVATE

(57) Abstract: The invention relates to salts of substituted 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylic acid derivatives, in addition
to a method for the production thereof, the use thereof in the production of medicaments and medicaments containing said compounds.(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Salze substituierter 1, 2, 3, 4- Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederi-
vate, sowie Verfahren zu deren Herstellung, deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Arzneimittel enthaltend diese
Verbindungen.

**Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eigenes Zeichen G 3068)**

5 Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate

Die vorliegende Erfindung betrifft Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate, sowie Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und deren
10 Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln für bestimmte Indikationen, insbesondere zur Behandlung von Schmerz.

Die Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut
15 wirksamen Schmerztherapien für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist. Dies zeigt sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik
20 bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

Klassische Opioide wie Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten
25 Nebenwirkungen z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation und Toleranzentwicklung limitiert. Außerdem sind sie bei neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, unter denen insbesondere Tumorpatienten leiden, weniger wirksam.

30 Opioide entfalten ihre analgetische Wirkung durch Bindung an membranständige Rezeptoren, die zur Familie der sogenannten G-Proteingekoppelten Rezeptoren gehören. Die biochemische und pharmakologische

Charakterisierung von Subtypen dieser Rezeptoren hat nun die Hoffnung geweckt, daß subtypenspezifische Opiode über ein anderes Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil als z.B. Morphin verfügen. Weitere pharmakologische Untersuchungen haben inzwischen die Existenz mehrerer Subtypen dieser

5 Opioidrezeptoren (μ_1 , μ_2 , κ_1 , κ_2 , κ_3 , δ_1 und δ_2) wahrscheinlich gemacht.

Daneben gibt es weitere Rezeptoren und Ionenkanäle, die wesentlich an dem System der Schmerzentstehung und Schmerzweiterleitung beteiligt sind. Besonders wichtig ist dabei der NMDA-Ionenkanal: Über ihn läuft ein

10 wesentlicher Teil der Kommunikation von Synapsen ab. Durch diesen Kanal wird der Calcium-Ionenaustausch zwischen neuronaler Zelle und seiner Umgebung gesteuert.

Kenntnisse über die physiologische Bedeutung von Ionenkanal-selektiven Substanzen sind durch die Entwicklung der patch-clamp-Technik gewonnen

15 worden. So läßt sich eindeutig die Wirkung von NMDA-Antagonisten auf den Einstrom von Calcium-Ionen in das Zellinnere nachweisen. Es stellte sich auch dabei heraus, daß diese Substanzen über ein eigenständiges antinociceptives Potential verfügen (z.B. Ketamin). Wichtig dabei ist, daß der Wirkmechanismus ein ganz anderer ist wie beispielsweise bei den Opiaten,

20 denn durch NMDA-Antagonisten wird direkt in den entscheidenden Calciumhaushalt der Zellen bei der Schmerzweiterleitung eingegriffen. Daher besteht erstmalig die Möglichkeit, die Behandlung von neuropathischen Schmerzformen erfolgreich durchzuführen.

Verschiedene NMDA-Antagonisten, wobei es sich in diesem Falle um

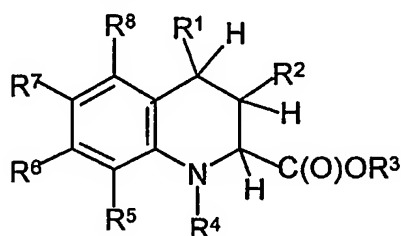
25 Tetrahydrochinolinderivate handelte, wurden bereits in den Artikeln J. Med. Chem. (1992) 35, 1954-1968, J. Med. Chem. (1992) 35, 1942-1953 und Med. Chem. Res. (1991) 1; 64-73 sowie den Patentanmeldungen EP 386 839, WO 97/12879 A1, WO 98/07704 A1 und WO 98/42673 A1 beschrieben. Dabei wurde insbesondere in den Patentanmeldungen eine

30 Vielzahl von möglichen Indikationen angegeben, unter anderen auch die Schmerztherapie. Die Wirksamkeit und Verwendbarkeit dieser Substanzen

ist allerdings weiter offen, so daß hier ein Bedarf nach weiteren Substanzen besteht.

Eine der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, analgetisch wirksame Substanzen, insbesondere NMDA-Antagonisten, zur Verfügung zu stellen, die sich zur Schmerztherapie - insbesondere auch chronischer und neuropathischer Schmerzen - eignen. Darüber hinaus sollten diese Substanzen möglichst wenig Nebenwirkungen wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression oder Obstipation aufweisen.

Entsprechend sind Gegenstand der Erfindung substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate; insbesondere in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen oder Säuren; gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis;



I,

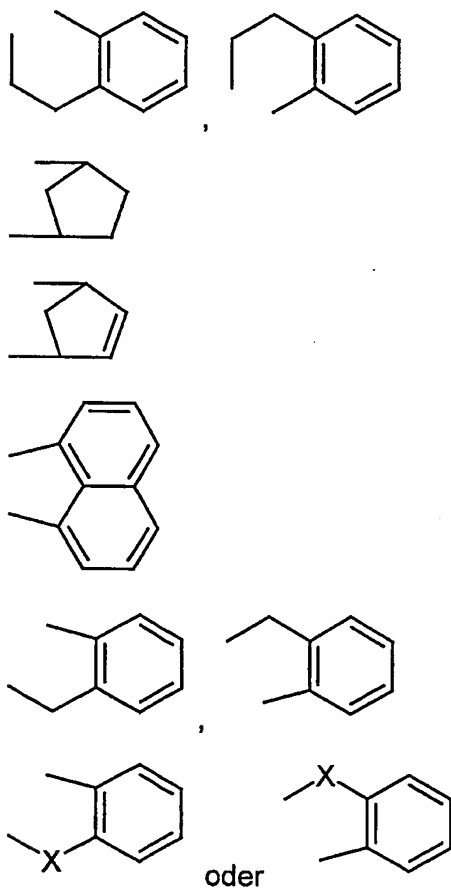
worin

entweder

R^1 und R^2 zusammen jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

- 5
- 10
- $-(CH_2)_n-$ mit $n=3-10$,
 $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$,
 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$
 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$,
 $-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-$
 $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$,
 $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-$
 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$
 $-CH_2-O-CH_2-$,
 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-$

15



X= O, S.

20

bilden,

R^3 ausgewählt ist aus

5 H; C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl
10 oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^4 ausgewählt ist aus

15 R^{4a} oder ZR^{4a} mit $Z = C_1$ - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit R^{4a} ausgewählt aus

20 H; C_1 - C_{12} -Alkyl, C_2 - C_{12} -Alkenyl oder C_2 - C_{12} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N
25 ersetzt ist; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

$C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(S)R^9$, $C(S)OR^9$ bzw. $S(O_2)R^9$ mit R^9 ausgewählt aus

30 H; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -

5
10
15
20
25
30

Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl;

SR¹⁰ mit R¹⁰ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

15

C(O)NR¹¹R¹², C(O)NR¹¹NR¹²R¹³, C(NR¹¹)NR¹²R¹³,
C(S)NR¹¹R¹² oder C(S)NR¹¹NR¹²R¹³, wobei R¹¹, R¹² und R¹³
unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20

25

H; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

30

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5 OR¹⁴, OC(O)R¹⁴, OC(S)R¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, C(S)R¹⁴, C(S)OR¹⁴, SR¹⁴, S(O)R¹⁴ bzw. S(O₂)R¹⁴, wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus

10 H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder
15 mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20 NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁶, C(NR¹⁵)NR¹⁶R¹⁷ NR¹⁵C(S)R¹⁶, C(S)NR¹⁵R¹⁶ oder C(S)NR¹⁵NR¹⁶R¹⁷ oder S(O₂)NR¹⁵R¹⁶, wobei R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25 H, O; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder
30 mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

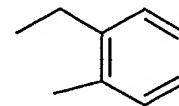
oder

5 R^{15} und R^{16} oder R^{16} und R^{17} zusammen ein C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

10 R^5 und R^6 , R^6 und R^7 oder R^7 und R^8 gemeinsam
 $=CR^{18}-CH=CH-CH=$ oder $=CH-CR^{18}=CH-CH=$ bilden,
mit R^{18} ausgewählt aus
H, F, Cl, Br, I, OH oder C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder
mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

, mit der Maßgabe, daß,



20 wenn R^1 und R^2 zusammen $-CH=CH-CH_2-$ oder bilden und R^3 (-)-p-Menthan-3-ol, insbesondere Menthol oder Borneol, entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = Cl$ und R^5 , R^6 und $R^8 = H$ sind,

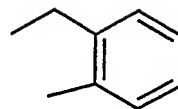
20

wenn R^1 und R^2 zusammen $-CH=CH-CH_2-$ bilden und R^3 CH_3 entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = H$, Cl oder OCH_3 und R^5 , R^6 und $R^8 = H$ sind,

25

wenn R^{1b} und R^{2a} zusammen $-CH=CH-CH_2-$ bilden und R^3 H entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = OCH_3$ oder $C(O)NH_2$ und R^5 , R^6 und $R^8 = H$, R^5 und $R^7 = CH_3$ und R^6 und $R^8 = H$ oder $R^5 = OCH_3$ und R^6 , R^7 und $R^8 = H$ sind,

30



wenn R^{1b} und R^{2a} zusammen bilden und R^3 C_2H_5 entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = H, Cl, CH_3, OCH_3$ oder NO_2 und R^5, R^6 und $R^8 = H$ oder $R^5 = NO_2$ und R^6, R^7 und $R^8 = H$ sind;

5

oder

R^1 ausgewählt ist aus

10

C_1 - C_{10} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl,

15

OR¹⁹, SR¹⁹, SO₂R¹⁹ mit R^{19} ausgewählt aus

20

C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl, Aryl, Alkylheteroaryl oder Heteroaryl, jeweils

25

R^2 ausgewählt ist aus

H; C_1 - C_{10} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach

substituiert oder unsubstituiert; wobei, wenn R^2 Phenyl ist, R^1 Aryl, O-Aryl oder S-Aryl sein muß,

R^3 ausgewählt ist aus

5 H; C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem
10 entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15 R^4 ausgewählt ist aus

R^{4a} oder ZR^{4a} mit $Z = C_1$ - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit R^{4a} ausgewählt aus

20 H; C_1 - C_{12} -Alkyl, C_2 - C_{12} -Alkenyl oder C_2 - C_{12} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei
25 dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

30 $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(S)R^9$, $C(S)OR^9$ bzw. $S(O_2)R^9$ mit R^9 ausgewählt aus

H; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder

5 mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 10 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl;

SR¹⁰ mit R¹⁰ ausgewählt aus
Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach
15 substituiert oder unsubstituiert,

C(O)NR¹¹R¹², C(O)NR¹¹NR¹²R¹³, C(NR¹¹)NR¹²R¹³,
C(S)NR¹¹R¹² oder C(S)NR¹¹NR¹²R¹³, wobei R¹¹, R¹² und R¹³
unabhängig voneinander ausgewählt sind aus
20 H; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl,
jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder
mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder
mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem
25 entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein
C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl
oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach
substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl,
jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder
30 unsubstituiert;

R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

5 H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

OR¹⁴, OC(O)R¹⁴, OC(S)R¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, C(S)R¹⁴, C(S)OR¹⁴, SR¹⁴, S(O)R¹⁴ bzw. S(O₂)R¹⁴, wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus

10 H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N
15 ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20 NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁶, C(NR¹⁵)NR¹⁶R¹⁷ NR¹⁵C(S)R¹⁶, C(S)NR¹⁵R¹⁶ oder C(S)NR¹⁵NR¹⁶R¹⁷ oder S(O₂)NR¹⁵R¹⁶, wobei R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25 H, O; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N
30 ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder

Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

5

R^{15} und R^{16} oder R^{16} und R^{17} zusammen ein C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

10

R^5 und R^6 , R^6 und R^7 oder R^7 und R^8 gemeinsam
 $=CR^{18}-CH=CH-CH=$ oder $=CH-CR^{18}=CH-CH=$ bilden,
 mit R^{18} ausgewählt aus

15

H, F, Cl, Br, I, OH oder C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

, mit der Maßgabe, daß,

20

wenn R^4 , R^6 , R^7 und $R^8 = H$,

- nicht gleichzeitig $R^1 = CH_3$, $R^3 = H$ oder CH_3 und R^2 und $R^5 = H$ sind;
- nicht gleichzeitig R^1 unsubstituiertes Phenyl, $R^3 = C_2H_5$ und R^2 und $R^5 = H$ sind;

25

wenn R^4 , R^5 , R^6 und $R^8 = H$,

- nicht gleichzeitig $R^1 = S$ -Phenyl, $R^2 = H$, $R^7 = Cl$ und $R^3 = CH_3$ sind;
oder
- nicht gleichzeitig $R^1 = -S$ -2-Pyridinyl, $R^2 = CH_3$, $R^7 = OCH_3$ und $R^3 = -CH_3-CH=CH_2$ sind; oder

30

wenn R^2 , R^4 , R^5 und $R^7 = H$ und R^6 und $R^8 = Cl$,

- nicht gleichzeitig R^1 = Dioxalan und R^3 = $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ sind.

Die erfindungsgemäßen 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate bzw. ihre Salze zeigen eine deutliche analgetische Wirkung und sind auch
5 NMDA-Antagonisten, die selektiv an der Glycin-Bindungsstelle angreifen, und.

Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Resten gesättigte und ungesättigte (aber nicht aromatische), verzweigte,
10 unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Dabei steht C_{1-2} -Alkyl für C1- oder C2-Alkyl, C_{1-3} -Alkyl für C1-, C2- oder C3-Alkyl, C_{1-4} -Alkyl für C1-, C2-, C3- oder C4-Alkyl, C_{1-5} -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4- oder C5-Alkyl, C_{1-6} -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5- oder C6-Alkyl, C_{1-7} -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-,
15 C6- oder C7-Alkyl, C_{1-8} -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Alkyl, C_{1-10} -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- oder C10-Alkyl und C_{1-18} -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- oder C18-Alkyl. Weiter steht C_{3-4} -Cycloalkyl für C3- oder C4-Cycloalkyl, C_{3-5} -Cycloalkyl für C3-, C4- oder C5-
20 Cycloalkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl für C3-, C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Cycloalkyl, C_{4-5} -Cycloalkyl für C4- oder C5-Cycloalkyl, C_{4-6} -Cycloalkyl für C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, C_{4-7} -Cycloalkyl für C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C_{5-6} -Cycloalkyl für C5- oder C6-Cycloalkyl
25 und C_{5-7} -Cycloalkyl für C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl. In Bezug auf Cycloalkyl umfaßt der Begriff auch gesättigte Cycloalkyle, in denen ein oder 2 Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom, S, N oder O ersetzt sind. Unter den Begriff Cycloalkyl fallen aber insbesondere auch ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, ungesättigte Cycloalkyle ohne Heteroatom im Ring,
30 solange das Cycloalkyl kein aromatisches System darstellt. Vorzugsweise sind die Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Reste Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl, Allyl (2-Propenyl), 1-Propinyl, Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methyl-

propyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Cyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, aber auch Adamantyl, CHF₂, CF₃ oder CH₂OH
5 sowie Pyrazolinon, Oxopyrazolinon, [1,4]Dioxan oder Dioxolan.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl und Cycloalkyl unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, NH₂, SH oder OH, wobei unter
10 „mehrfach substituiert“ Resten zu verstehen ist, daß die Substitution sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach mit den gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Besonders bevorzugte Substituenten
15 sind hier F, Cl und OH.

Unter dem Begriff (CH₂)₃₋₆ ist -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- und CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- zu verstehen, unter (CH₂)₁₋₄ ist -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- und -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- zu verstehen, etc.

20 Unter einem Aryl-Rest werden Ringsysteme mit mindestens einem aromatischen Ring aber ohne Heteroatome in auch nur einem der Ringe verstanden. Beispiele sind Phenyl-, Naphthyl-, Fluoranthenyl-, Fluorenyl-, Tetralinyl- oder Indanyl, insbesondere 9H-Fluorenyl- oder Anthracenyl-Reste,
25 die unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein können.

Unter einem Heteroaryl-Rest werden heterocyclische Ringsysteme mit mindestens einem ungesättigten Ring verstanden, die ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel
30 enthalten und auch einfach oder mehrfach substituiert sein können. Beispielhaft seien aus der Gruppe der Heteroaryle Furan, Benzofuran, Thiophen, Benzothiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Chinolin,

Isochinolin, Phthalazin, Benzo-1,2,5 thiadiazol, Benzothiazol, Indol, Benzotriazol, Benzodioxolan, Benzodioxan, Carbazol, Indol und Chinazolin aufgeführt.

- 5 Dabei versteht man im Zusammenhang mit Aryl und Heteroaryl unter substituiert die Substitution des Aryls oder Heteroaryls mit R^{22} , OR^{22} einem Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, einem CF_3 , einem CN, einem NO_2 , einem $NR^{23}R^{24}$, einem C_{1-6} -Alkyl (gesättigt), einem C_{1-6} -Alkoxy, einem C_{3-8} -Cycloalkoxy, einem C_{3-8} -Cycloalkyl oder einem C_{2-6} -Alkylen.

10

Dabei steht der Rest R^{22} für H, einen C_{1-10} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Aryl- oder Heteroaryl- oder für einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

15

die Reste R^{23} und R^{24} , gleich oder verschieden, für H, einen C_{1-10} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeuten, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

20 oder die Reste R^{23} und R^{24} bedeuten zusammen $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{25}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$, und

20

- 25 der Rest R^{25} für H, einen C_{1-10} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Aryl-, oder Heteroaryl- Rest oder für einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen.

30

Unter dem Begriff Salz ist jegliche Form des erfindungsgemäßen Wirkstoffes zu verstehen, in dem dieser eine ionische (hier meist anionische) Form

annimmt bzw. geladen ist und mit einem Gegenion (hier meist ein Kation) gekoppelt ist bzw. sich in Lösung befindet. Darunter sind auch Komplexe des Wirkstoffes mit anderen Molekülen und Ionen zu verstehen, insbesondere Komplexe, die über ionische Wechselwirkungen komplexiert sind.

5

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Kationen bzw. Basen versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen - meist einer (deprotonierten) Säure - als Anion mit mindestens einem, vorzugsweise anorganischen, Kation, die
10 physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch mit NH_4^+ , insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

15 Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Anionen bzw. Säuren versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen – meist, beispielsweise am Stickstoff, protoniert - als Kation mit mindestens einem Anion, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich
20 sind. Insbesondere versteht man darunter im Sinne dieser Erfindung das mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildete Salz, nämlich Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Beispiele für physiologisch verträgliche Salze
25 bestimmter Säuren sind Salze der: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro-1,6-benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-
30 sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethylbenzoessäure, α -Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid-Salz.

Im Sinne dieser Erfindung bevorzugt sind die substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze mit Kationen bzw. Basen. Diese Salze werden im folgenden Beschreibungstext als „erfindungsgemäße Salze“ oder als „erfindungsgemäße Salze substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I“ bezeichnet. Allerdings sind die Begriffe „erfindungsgemäße Salze“ oder „erfindungsgemäße Salze substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I“ nicht unbedingt auf physiologisch verträgliche Salze der substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit Kationen bzw. Basen beschränkt, sondern können gegebenenfalls auch noch ausgewählte freie Basen oder freie Säuren oder physiologisch verträgliche Salze mit Anionen bzw. Säuren mitumfassen.

15

Ein besonders bevorzugter Gegenstand der Anmeldung sind erfindungsgemäße Salze substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R^4 ausgewählt ist aus

20

H; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25

$C(O)R^9$ mit R^9 ausgewählt aus

30

H; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-

Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl;
Thiazolyl.

5 Dabei sind besonders bevorzugt erfindungsgemäße Salze substituierter
1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen
R⁴ ausgewählt ist aus

H; C₁-C₁₀- Alkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach
substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach
substituiert; vorzugsweise H, CH₃ oder C₂H₅, insbesondere H.

10

Ein bevorzugter Gegenstand der Anmeldung sind erfindungsgemäße Salze
substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß
Formel I, in denen R³ ausgewählt ist aus

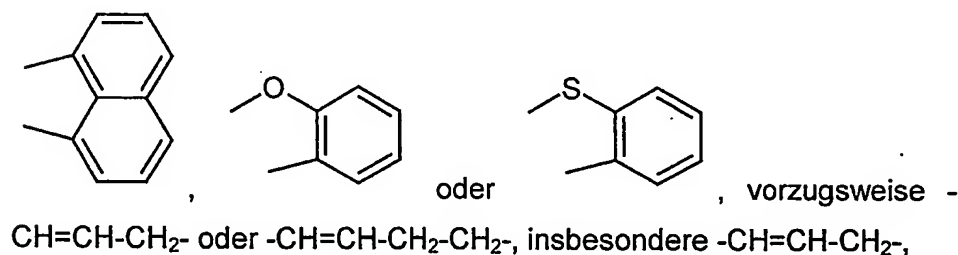
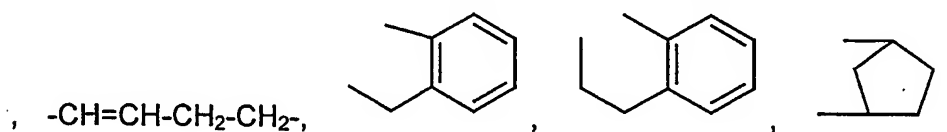
15 H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt
oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder
unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder
mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden
20 Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N oder O
ersetzt ist; Alkylaryl, einfach oder mehrfach substituiert oder
unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach
substituiert oder unsubstituiert

25 Dabei sind besonders bevorzugt erfindungsgemäße Salze substituierter
1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen
R³ ausgewählt ist aus

30 H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach
substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, Benzyl, oder Phenethyl, einfach
oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, CH₃
oder C₂H₅, insbesondere H.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R¹ und R² zusammen

5 -O-CH₂-CH₂-, (-CH₂)_n mit n=3-6, vorzugsweise 3 oder 6, -CH=CH-CH₂-



10 bilden.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand sind erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R¹ ausgewählt ist aus

15

Phenyl, Naphtyl oder Anthracenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; OR¹⁹ oder SR¹⁹ mit R¹⁹ ausgewählt aus

20

C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25

vorzugsweise Anthracenyl, Naphthyl oder insbesondere Phenyl, unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert mit einem Substituenten ausgewählt aus:

F, Cl, Br, I, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl, Propyl (n- Propyl, i-Propyl), Butyl (n- Butyl, i-Butyl, t- Butyl), Carboxy, Nitro, Benzyloxy, Phenyl, Hydroxy, Phenoxy, Trifluormethyl, Dioxolyl oder SCH₃

5 oder OR¹⁹ oder SR¹⁹ mit R¹⁹ ausgewählt aus

C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach
10 oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

insbesondere Phenyl, Naphtyl und Antracenyl unsubstituiert; O-Hydroxyethyl, Ethoxynaphtyl, 4-Hydroxy-3-Methoxyphenyl, 4-Propoxyphenyl, 2,3,4-Trimethylphenyl, 2,4,5-Trimethoxyphenyl,
15 SCH₃, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Bromphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 4-Carboxyphenyl, 3-Nitrophenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 4-Benzyloxy-3-methoxyphenyl, 3-Methyl-
20 phenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Biphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 4-Methylhydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Chlor-methylphenyl, 4-tert-Butylphenyl, 3,5-Bis(Trifluormethyl)phenyl, 4-
25 Acetoxyphenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Benzyloxyphenyl, S-Phenyl oder 6-Chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl.

30 Dabei sind ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Anmeldung erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R² ausgewählt ist aus

5 H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, Phenyl, unsubstituiert; 4-Methoxyphenyl oder CH₃, insbesondere H.

Ein bevorzugter Gegenstand der Anmeldung sind erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

10

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

OR¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴ oder SR¹⁴, wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

25

NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁶, wobei R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

30

H, O; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert.

Dabei sind besonders bevorzugt erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

5

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

OR^{14} , C(O)R^{14} , C(O)OR^{14} oder SR^{14} , wobei R^{14} ausgewählt ist aus

H; C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

15

vorzugsweise R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN; C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

OR^{14} oder SR^{14} , mit R^{14} ausgewählt aus

C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

25

insbesondere R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN; CH_3 , CF_3 , t-Butyl, i-Butyl, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{SCH}_3$, -O-Phenyl.

30

Dabei sind ganz besonders erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I bevorzugt, in denen

- 5 R^5 , R^6 und R^8 H sowie R^7 Cl oder
 R^5 und R^7 H sowie R^6 und R^8 Cl bedeuten.

Bevorzugte Gegenstände sind insbesondere die erfindungsgemäßen Salze folgender substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate:

- 10 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure,
 8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclo-penta[c]chinolin-4-carbonsäure,
 6-Chlor-7-trifluormethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-
 2-carbonsäure,
15 4-(2-Hydroxy-ethoxy)-6-trifluormethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
 carbonsäure,
 6-Iod-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
 carbonsäure,
 5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
20 5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
 5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
 5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
 5,7-Dichlor-4-(2-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
 5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
25 5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
 5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
 5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
 5,7-Dichlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
 5,7-Dichlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
30 7,8-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
 6-Cyano-4-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
 carbonsäure,

- 6,8,9-Trichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-furo[3,2-c]chinolin-4-carbonsäure,
8-Methoxy-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
5,6,8-Trichlor-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
5 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-8-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
6-Iod-4-(4-methylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
4-(4-Ethoxy-3-methoxy-phenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
10 4-(2-Ethoxy-naphthalen-1-yl)-6-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
8-Chlor-4-(4-propoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
4-(2,4-Dimethoxy-3-methylphenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
4-Anthracen-9-yl-6-chlor-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
15 6-sec-Butyl-4-naphthalen-1-yl-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-8-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
8-Chlor-6-fluor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
20 6-Chlor-8-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
8-Chlor-6-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
4-(4-Brom-phenyl)-6-chlor-8-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
7,8-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
25 6-Chlor-4-(4-chlor-phenyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
4-(2-Chlor-phenyl)-6-cyano-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
6-Brom-8-chlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
30 6-Brom-4-(2-bromphenyl)-8-chlor-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-6-methylsulfanyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

- 6-Cyano-3,4-bis-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
5 5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydro-benzo[k]phenanthridine-6-carbonsäure,
1,3-Dichlor-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno[2,1-c]chinolin-6-carbonsäure,
5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
10 7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure;

- wobei besonders das 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz oder das 7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz, insbesondere das 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz, bevorzugt ist.

- 20 Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Salze eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I in Form ihres Alkali-Salzes, vorzugsweise des Natrium- oder Kalium-Salzes, insbesondere des Natrium-Salzes.

- 25 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung erfindungsgemäßer Salze eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats.

- 30 In der Literatur sind verschiedene Verfahren zur Darstellung von Tetrahydrochinolinen beschrieben:

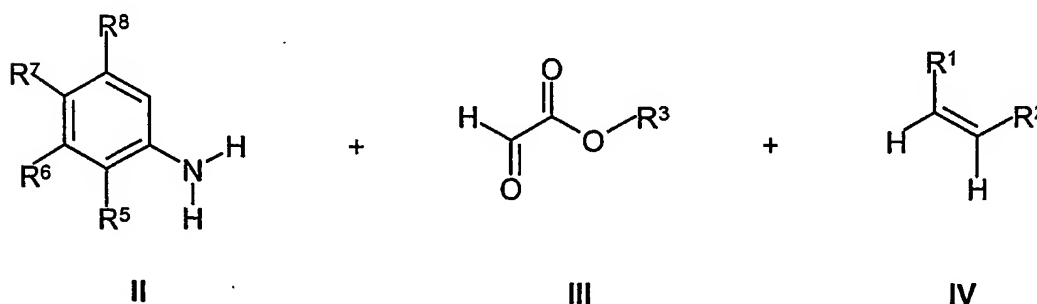
- ein Festphasen-Ansatz (WO 98/34111),

- mehrstufige Prozessführungen (WO 98/42673; Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters Vol. 2, S. 371, 1992; Journal of Heterocyclic Chemistry Vol. 25, S. 1831, 1988; Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I (1989), Seite 2245) oder
- ein Lewis-Säure-katalysiertes "Eintopf"-Verfahren (Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1999, S. 651; Journal of the American Chemical Society, Vol. 118, S. 8977, 1996).

Alle diese Verfahren weisen aber klar einige Nachteile auf.

Abweichend von diesen ist das hier beschriebene sog. Grundverfahren ein Trifluoressigsäure vermitteltes – vorzugsweise "Eintopf"- Verfahren, bei dem je eine aromatische Amin-, Aldehyd- und elektronenreiche Olefinkomponente miteinander reagieren.

Zunächst werden in dem Grundverfahren substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 = H$, während die anderen Reste eine der bereits genannten Bedeutungen haben, hergestellt. Dabei werden Aniline gemäß Formel II, in denen R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander jeweils eine der bereits angegebenen Bedeutungen haben oder mit einer Schutzgruppe versehen sind,



mit Glyoxalsäureester oder gegebenenfalls Glyoxalsäure gemäß Formel III und Olefinen gemäß IV, in denen R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander jeweils eine der bereits angegebenen Bedeutungen haben oder mit einer

Schutzgruppe versehen sind, mit Trifluoressigsäure zwischen 0°C und 100°C umgesetzt werden. Dabei ist es bevorzugt, daß die Reaktionsdauer 0.25 – 12 h, vorzugsweise maximal 2h, beträgt, die Reaktion bevorzugt bei Temperatur zwischen 20 und 40°C, vorzugsweise Raumtemperatur, erfolgt und/oder die Reaktion eine Eintopfreaktion ist. Nach Abschluß diese Grundverfahrens können gegebenenfalls bestehende Estergruppen verseift werden und/oder gegebenenfalls kann das entstehende Produkt des Grundverfahrens zur Salzbildung mit einer starken Base, die bereits das gewünschte Kation enthalten kann, in Verbindung gebracht werden.

10

Ein entscheidender Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist, daß das Verfahren gemäß einer Dominoreaktion (Iminbildung und nachgeschaltete Aza-Diels-Alder-Reaktion) sehr selektiv bei zudem guten Ausbeuten zu den gewünschten Systemen führt.

15

Ohne einen Knüpfungs- bzw. Abspaltungsschritt durchführen zu müssen, wie im Falle des solid phase-Ansatzes, ferner ohne Aufreinigung der Zwischenstufen - wie im Falle der beschriebenen Lösungsschemie - unterscheidet sich das erfindungsgemäße Verfahren neben seiner einfachen Durchführbarkeit ferner durch seine Aufreinigungsmethode. Durch mehrmaliges Waschen mit unpolaren Lösungsmitteln, wie beispielsweise n-Hexan lassen sich größtenteils die Produkte in hoher Reinheit erhalten. Anderenfalls gelingt ihre Aufreinigung mittels Säulenchromatographie. Insbesondere lassen sich Verbindungen der Formel I durch die Waschprozesse mit unpolaren Lösungsmitteln - wie beispielsweise n-Hexan - oder durch Kristallisation ihrer Salze diastereomerenrein erhalten.

25

Allgemein wird bei einer günstigen Form des Herstellungsverfahrens nach Abschluß der Bildung einer Verbindung nach Formel I die Verbindung mit einer starken Base, die bereits das gewünschte Kation enthalten kann, in Verbindung gebracht und das entstehende erfindungsgemäße Salz anschließend gereinigt.

30

Die meisten der hier eingesetzten Reagenzien, insbesondere nach Formel II, III und IV sind käuflich zu erwerben oder können durch einfache, dem Fachmann bekannte Syntheseschritte hergestellt werden.

5

Im Anschluß an das Grundverfahren können in Folgereaktionen die gemäß dem Grundverfahren entstandenen Produkte gemäß dem Fachmann bekannter Vorgehensweise zu erfindungsgemäßen Folgeprodukten gemäß Formel I umgesetzt werden, wobei zunächst der Wasserstoff an R⁴ substituiert wird.

10

So kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit R⁴ = Alkylformyl, Acyl, Sulfenyl und Sulfonyl sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit entsprechenden Chlor- oder Fluorformiaten, Säurechloriden, Sulfenylchloriden und Sulfonylchloriden in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Triethylamin, Pyridin oder NaOH in Wasser, Dioxan-Wasser- oder THF-Wasser-Gemischen bei einer Temperatur zwischen 0-20°C umgesetzt werden (J. Org. Chem. 1989, 54, 5574-5580).

20

Ebenso kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit R⁴ = C(S)NR¹¹R¹² sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit einem Thionierungsreagenz, vorzugsweise Lawessons Reagenz (2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-2,4-dithio-1,3,2,4-dithiaphosph-etan), in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise THF oder Toluol bei einer Temperatur von 30-50°C umgesetzt werden.

25

Oder es kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit R⁴ = C(O)NR¹¹R¹² oder C(S)NR¹¹R¹² sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit Kaliumcyanat oder Kaliumisothiocyanat in Wasser bei

30

Temperaturen bis zu 100°C bzw. mit organischen Isocyanaten oder Isothiocyanaten in Alkoholen, vorzugsweise Methanol, Ethanol oder Isopropanol bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur, umgesetzt werden.

- 5 Weiter kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 = C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$ sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt unter alkalischen Bedingungen mit O-Methylisoharnstoffen oder S-Methylisothio-harnstoffen bei Temperaturen von 20-50°C, vorzugsweise ethanolische oder
10 methanolische NaOH oder KOH umgesetzt werden.

- Weiter kann auch, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 = C(O)NR^{11}R^{12}$ sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das
15 Reaktionsprodukt in Wasser/Eisessig bei 30-60°C mit Propanon-2-semicarbazon umgesetzt werden.

- Ebenso kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 = C(S)NR^{11}R^{12}$ sein sollen, nach
20 Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt in Wasser/NaOH bei 30-60°C mit CS₂ und Hydrazinen umgesetzt werden.

- Als letzte hier zu nennende Möglichkeit kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 =$
25 Alkyl, Benzyl oder Phenethyl sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit einem entsprechenden Alkylierungshalogenid, Benzylhalogenid oder Phenethylhalogenid und einer geeigneten Base, vorzugsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert-butylat, in einem Lösungsmittel, beispielsweise Ethanol zwischen 0 und 100°C umgesetzt wird
30 (J. Org. Chem. 1947, 12, 760; Zh. Obshch. Khim 1942, 12, 418).

Unter vielen der genannten Reaktionsbedingungen können OH- SH und NH₂-Gruppen möglicherweise unerwünschte Nebenreaktionen eingehen. Es

ist daher bevorzugt, diese mit Schutzgruppen zu versehen oder im Falle von NH_2 durch NO_2 zu ersetzen und vor der Aufreinigung des Endprodukts die Schutzgruppe abzuspalten, bzw. die NO_2 -Gruppe zu reduzieren. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher eine Abwandlung der oben
5 beschriebenen Verfahrens, bei dem in den Ausgangsverbindungen mindestens eine OH-Gruppe durch eine $\text{OSi}(\text{Ph})_2\text{tert-Butyl}$ -Gruppe, mindestens eine SH-Gruppe durch eine S-p-Methoxybenzylgruppe und/oder mindestens eine NH_2 -Gruppe durch eine NO_2 -Gruppe ersetzt wurde und vor der Aufreinigung des Endprodukts mindestens eine - vorzugsweise alle -
10 $\text{OSi}(\text{Ph})_2\text{tert-Butyl}$ -Gruppe/n, mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und/oder mindestens eine - vorzugsweise alle - p-Methoxybenzylgruppe/n mit einem Metallamin, bevorzugt Natriumamin, abgespalten und/oder mindestens eine - vorzugsweise alle - NO_2 -Gruppe/n zu NH_2 reduziert wird.

15 Weiter sind Carbonsäure- oder Thiocarbonsäure-Gruppen unter den genannten Reaktionsbedingungen unter Umständen nicht stabil, so daß es bevorzugt ist, deren Methylester in den Reaktionen einzusetzen und das Verfahrensprodukt anschließend mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in
20 Methanol bei $40^\circ\text{C} - 60^\circ\text{C}$ zu verseifen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher eine Abwandlung der oben beschriebenen Verfahren, in dem vor der Aufreinigung des Endprodukts ein Verfahrensprodukt mit mindestens einer $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ - $\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_3$ - und/oder $\text{C}(\text{S})\text{OCH}_3$ -Gruppe mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol oder Ethanol bei $0^\circ\text{C} - 100^\circ\text{C}$,
25 vorzugsweise $40^\circ\text{C} - 60^\circ\text{C}$, verseift wird.

Daher kann es auch günstig sein, zur Herstellung (erfindungsgemäßer Salze) substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $\text{R}^3 = \text{H}$ für das Grundverfahren Ausgangsprodukte
30 gemäß Formel III zu verwenden, in denen $\text{R}^3 \neq \text{H}$ und R^3 vorzugsweise Alkyl, insbesondere CH_3 und C_2H_5 sind, einzusetzen. Nach dem Grundverfahren und auch den möglicherweise daran anschließenden Folgereaktionen wird

das Reaktionsprodukt mit einer entsprechenden Base, vorzugsweise NaOH (beispielsweise 6N) oder KOH, in Ethanol oder Methanol, bei Temperaturen zwischen 0-100 °C, vorzugsweise 40°C – 60°C, verseift (Organikum, 1990, S. 418).

5

Zur Herstellung der Salze insbesondere der physiologisch verträglichen Salze mit Kationen bzw. Basen wird wie folgt vorgegangen:

Ein Äquivalent einer Verbindung gemäß Formel I, vorzugsweise eine
10 Iminosäure, bzw. eine Carbonsäure, insbesondere mit $R^3 = H$, wird in wenig Wasser suspendiert und ein Äquivalent 1-normaler wäßriger Lauge, beispielsweise NaOH oder KOH, zugegeben. Bei schlechter Löslichkeit wird soviel Methanol zugetropft, bis vollständige Lösung eintritt. Nach Rühren bei Raumtemperatur wird im Rotationsverdampfer eingeeengt, die verbliebene
15 Lösung bei tiefen Temperaturen in einem Gemisch aus Isopropanol/Trockeneis eingefroren und gefriergetrocknet. Die Salze, insbesondere der Iminosäuren, bzw. Carbonsäuren, vorzugsweise die Natrium- oder Kaliumsalze, werden als meist farblose Feststoffe erhalten.

20 Alternativ ist es auch möglich, die Kalium- bzw. Natriumsalze mit Kalium- bzw. Natriumtrimethylsilanolat herzustellen (E.D. Laganis, B.L. Chenard; Tetrahedron Letters 25, 5831 - 5834 (1984)). Kalium- bzw. Natriumtrimethylsilanolat wird dabei unter Stickstoff in einem organischen Lösungsmittel (z.B. Dichlormethan, Toluol, THF) gelöst und der Ester, bzw.
25 die Säure, in einer Portion zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt und abfiltriert. Der meist farblose Feststoff wird gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Kalium- bzw. Natriumsalze werden als Feststoffe erhalten.

30

Die erfindungsgemäßen Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate sind toxikologisch unbedenklich, so daß sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimitteln eignen.

- 5 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher auch ein Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein erfindungsgemäßes Salz eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I in dargestellter Form oder in Form der Säure oder Base oder in
10 in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate; insbesondere in Form seiner physiologisch verträglichen Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen oder Säuren; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der
15 Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; sowie gegebenenfalls enthaltend geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

- Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können als flüssige Arzneiformen in
20 Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster oder Aerosolen verabreicht werden und enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßen Salz eines substituierten Tetrahydrochinolinderivats je nach galenischer Form gegebenenfalls Trägermaterialien Füllstoffe,
25 Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an
30 den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare

Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Salze substituierter Tetrahydrochinolinderivate in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder
5 perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Salze substituierter Tetrahydrochinolinderivate verzögert freisetzen. Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 2 bis 500 mg/kg
10 wenigstens eines erfindungsgemäßen Salzes substituierter Tetrahydrochinolinderivats der Formel I appliziert.

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate zur Schmerzbehandlung,
15 insbesondere chronischer und neuropathischer Schmerzen, aber auch bei Migräne eingesetzt, so daß ein weiterer Erfindungsgegenstand die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen Salzes eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen
20 Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere des neuropathischen und/oder chronischen Schmerzes, und/oder zur
25 Behandlung von Migräne ist.

Aus der Affinität an den NMDA-Rezeptor ergeben sich weitere Anwendungsgebiete, da NMDA-Antagonisten bekanntermaßen u.a. eine neuroprotektive Wirkung haben und daher auch gut bei mit
30 Neurodegeneration und –schädigung einhergehenden Krankheitsbildern, wie Morbus Parkinson und Morbus Huntington etc. eingesetzt werden können. Weitere Indikationen der erfindungsgemäßen NMDA-Antagonisten sind

Epilepsie, Glaukom, Osteoporose, Ototoxizität, die mit Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch einhergehenden Entzugserscheinungen, der Schlaganfall, sowie damit zusammenhängend cerebrale Ischämien, cerebrale Infarkten, Hirnödem, Hypoxie, Anoxie, sowie auch der Einsatz zur Anxiolyse und in der

5 Anästhesie. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen Salzes eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in

10 Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Glaukom, Ototoxizität, Entzugserscheinungen bei Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch,

15 Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Hirnödem, Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie.

Überraschenderweise hat es sich herausgestellt, daß die erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-

20 carbonsäurederivats auch für weitere Indikationen, insbesondere zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe sehr geeignet sind. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen Salzes eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß

25 Formel I; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz,

30 Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe

Aber auch in anderen Indikationen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen wirksam. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen Salzes eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten und/oder seelischen Erkrankungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung medizinisch relevanter Symptome benötigt, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis, eines erfindungsgemäßen Salzes eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; oder eines erfindungsgemäßen Arzneimittels. Die Erfindung betrifft insbesondere entsprechende Verfahren zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem und/oder chronischem Schmerz und/oder zur Behandlung von Migräne zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe, zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Glaukom, Osteoporose, Ototoxizität, Entzugerscheinungen bei

Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch, Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Hirnödem, Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie oder zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Psychosen bedingt durch erhöhten
5 Aminosäurespiegel, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten und/oder seelischen Erkrankungen.

10

Im folgenden wird die Erfindung weiter durch Beispiele erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

15 **Beispiele**

Die folgenden Beispiele zeigen erfindungsgemäße Verbindungen sowie deren Darstellung und mit diesen durchgeführte
20 Wirksamkeitsuntersuchungen.

Dabei gelten generell folgende Angaben:

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell bei
25 den herkömmlichen Anbietern erworben (Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI etc. oder synthetisiert).

Insbesondere werden einige der eingesetzten Verbindungen vor der unten beschriebenen Grundsynthese als Synthesebausteine nach bekannten
30 Synthesevorschriften synthetisiert.

Die dünschichtchromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

- 5 Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Die Analytik erfolgte über ESI-Massenspektroskopie.

- 10 Die Verbindungen sind numeriert, wobei die Angabe in Klammern grundsätzlich der Nummer der zugeordneten Verbindung entspricht.

Beispiel 0

- 15 **Grundverfahren zur Herstellung der Grundverbindungen gemäß Formel I.**

- a) Je ein Äquivalent Anilinderivat und Trifluoressigsäure werden unter Rühren bei Raumtemperatur in 6 ml/mmol Acetonitril gelöst und anschließend 1,1 Äquivalente Ethylglyoxalat (50 % in Toluol) bzw. 1,1
20 Äquivalente Glyoxalsäuremonohydrat zugegeben. Nach zehn Minuten werden hierzu 3 Äquivalente der Olefin-Komponente zugesetzt und der Verlauf der Reaktion durch Dünnschichtchromatographie verfolgt (Laufmittelsystem Diethylether / Hexan, 1:1). Die Reaktion ist nach 2 Stunden beendet (DC-Kontrolle). Der Reaktionsansatz wird mit einem
25 Überschuß an gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und die organische Phase drei Mal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und nach Einengen durch Umkristallisation bzw. Kieselgel-Chromatographie isoliert.
30 Die Charakterisierung der 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-2-carbonsäureester erfolgt durch ESI-Massenspektrometrie.

b) Optionale anschließende Darstellung der freien 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäuren.

Der zuvor beschriebene 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäureester (1
5 Äquivalent) wird in 4 ml/mmol Ethanol gelöst und unter Rühren bei
Raumtemperatur mit 1,2 Äquivalenten wässriger 6N Natronlauge versetzt.
Der Verlauf der Ester-Verseifung wird durch Dünnschichtchromatographie
verfolgt (Laufmittelsystem Diethylether / Hexan, 1:1) und ist nach 30 Minuten
beendet (DC-Kontrolle). Das Reaktionsgemisch wird am
10 Rotationsverdampfer eingengt, in ca. 10 ml Wasser aufgenommen und mit
32 %-iger HCl auf pH 1 eingestellt. Die wäßrige Lösung wird fünf Mal mit
Diethylether extrahiert und nach Trocknen über Magnesiumsulfat eingengt.

15 **Automatisiertes Verfahren**

Ein Rundbodenröhrchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm)
mit Gewinde wurde mit einem Rührer versehen und mit einem
Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Das Röhrchen wurde in den auf
20 °C temperierten Rührblock gestellt. Anschließend wurden nacheinander
20 die folgenden Reagenzien hinzupipettiert:

1 ml einer Lösung aus Trifluoressigsäure, 0,1 M, und Anilinkomponente,
0,1 M, in Acetonitril;
1 ml einer 0,11 M Lösung des Aldehyds in Acetonitril;
25 1 ml einer 0,3 M Lösung des Olefins in Acetonitril.

Das Reaktionsgemisch wurde bei 20 °C in einem der Rührblöcke 10 h lang
gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung abfiltriert. Das Röhrchen wurde
dabei zweimal mit je 1,5 ml einer 7,5% NaHCO₃-Lösung gespült.

30

Das Reaktionsgemisch wurde auf einem Vortexer mit 2 ml Ethylacetat
versetzt und geschüttelt. Zur Ausbildung der Phasengrenze wurde in der

Zentrifuge kurz zentrifugiert. Die Phasengrenze wurde optisch detektiert und die organische Phase abpipettiert. Im nächsten Schritt wurde die wäßrige Phase erneut mit 2 ml Ethylacetat versetzt, geschüttelt, zentrifugiert und die organische Phase abpipettiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden
5 über 2,4 g MgSO₄ (granuliert) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in einer Vakuumzentrifuge entfernt.

Die Charakterisierung der freien 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-2-carbonsäure bzw. des -esters erfolgt durch ESI-Massenspektrometrie.

10

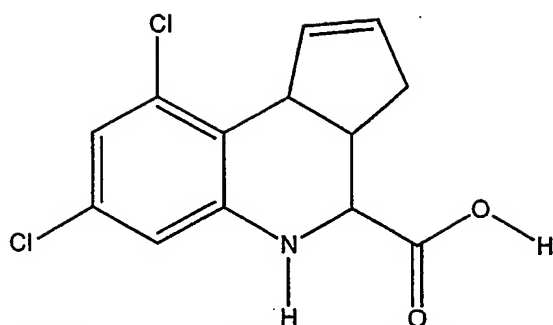
Grundsätzlich kann sich bei Verbindungen mit R₃ ≠ H sowohl nach automatisierten wie normalem Grundverfahren eine Verseifung nach dem Fachmann bekannten Methoden anschliessen, so beispielsweise mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol oder Ethanol bei 0°C – 100°C,
15 vorzugsweise 40°C – 60°C.

Die nun folgenden Beispiele 1 bis zeigen die Herstellung der Grundverbindungen gemäß Formel I nach einem der Verfahren nach Beispiel 0, von denen im Anschluß an die jeweils beschriebene Herstellung
20 erfindungsgemäße Salze hergestellt werden.

Beispiel 1

25 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure (1)

41



Verbindung 1 wurde mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol
verseift. Die ethanolische Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt,
der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit 6N HCl versetzt und die wäßrige
Lösung dreimal mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit
5 Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am
Rotationsverdampfer eingeeengt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

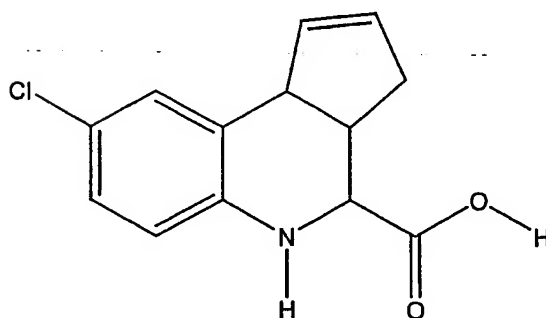
MS (EI) m/z: 284 (M⁺).

10

Beispiel 2

8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclo-penta[c]chinolin-4-carbonsäure

(2)



15

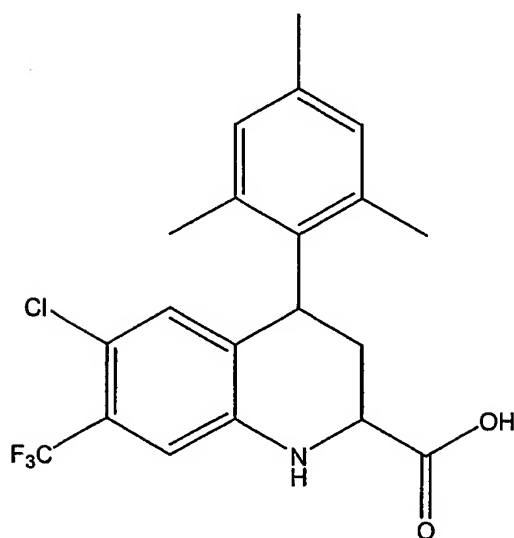
Verbindung 2 wurde mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol
verseift. Die ethanolische Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt,
der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit 6N HCl versetzt und die wäßrige
Lösung dreimal mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit

Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

5 MS (EI) m/z: 250 (M^+).

Beispiel 3



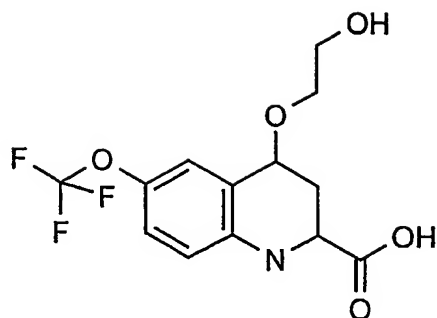
6-Chlor-7-trifluormethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**3**)

15 Verbindung 3 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chlor-4-trifluormethylanilin, 5.5 mmol Glyoxalsäure-Monohydrat und 15.0 mmol 2,4,6-Trimethylstyrrol in 30 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

20 MS (EI) m/z 398.1 (M^+)

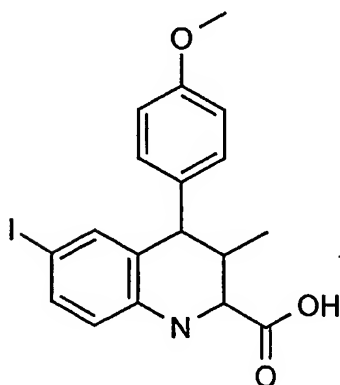
Beispiel 4



4-(2-Hydroxy-ethoxy)-6-trifluormethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (4)

- 5 Verbindung 4 wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-(Trifluormethoxy)-anilin, Glyoxylsäure und Ethylenglykolmonovinylether dargestellt.

10 **Beispiel 5**

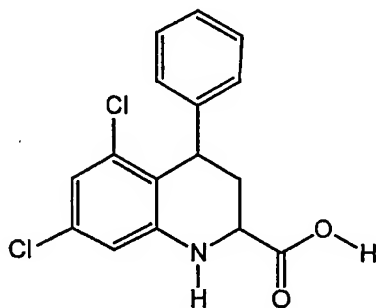


- 15 6-Iod-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (5)

Verbindung 5 wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Iodanilin, Glyoxylsäure und trans-Anethol dargestellt.

Beispiel 6

5



5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (6)

Verbindung 6 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Styrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

10

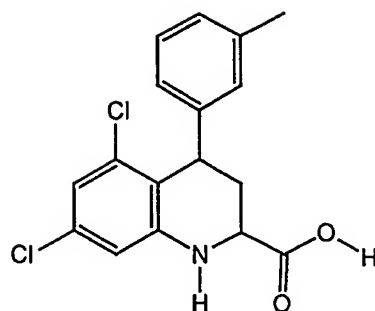
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M^+) 315

15

Beispiel 7

45

5,7-Dichlor-4-*m*-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (7)

Verbindung **7** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Methylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

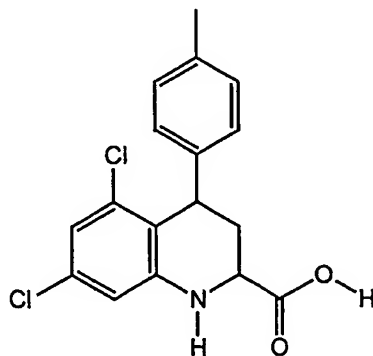
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : (M^+) 335

10

Beispiel 8

15

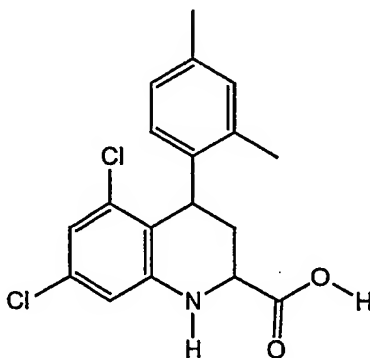
5,7-Dichlor-4-*p*-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (8)

Verbindung 8 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Methylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M^+) 335

Beispiel 9

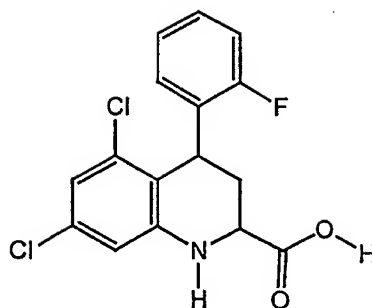


5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (9)

Verbindung 9 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2,4-Dimethylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M^+) 349

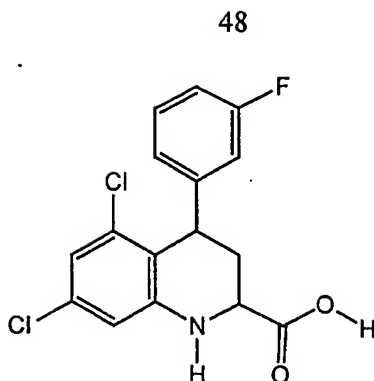
Beispiel 10

5,7-Dichlor-4-(2-fluoro-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (10)

- 5 Verbindung **10** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.
- 10 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)339

15 **Beispiel 11**



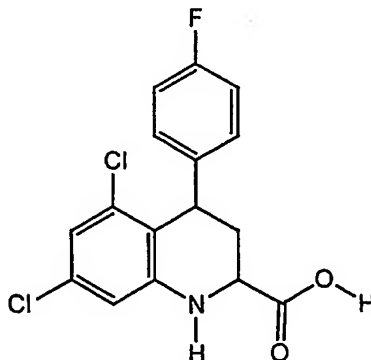
5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**11**)

Verbindung **11** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.
Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M^+) 340

Beispiel 12



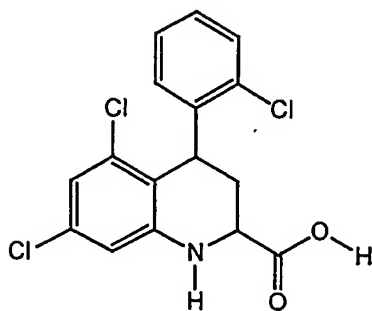
5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**12**)

Verbindung **12** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M^+)340

Beispiel 13

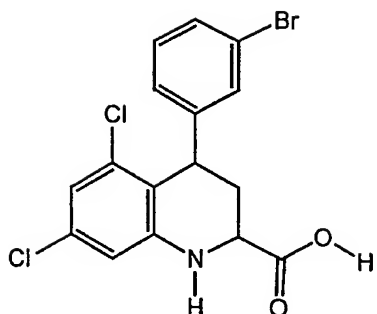


5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (13)

Verbindung **13** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Chlorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M^+)356

Beispiel 14

4-(3-Brom-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (14)

5

Verbindung 14 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Bromstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

10

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

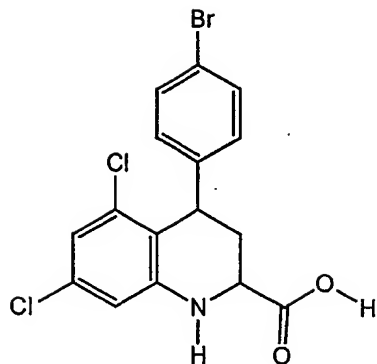
MS (EI) m/z: (M⁺)401

15

Beispiel 15

20

51



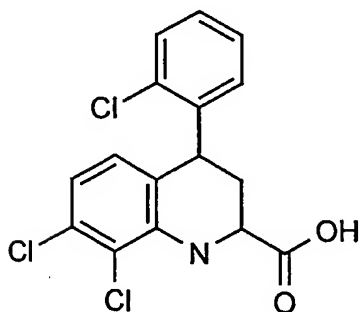
4-(4-Brom-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**15**)

Verbindung **15** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Bromstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

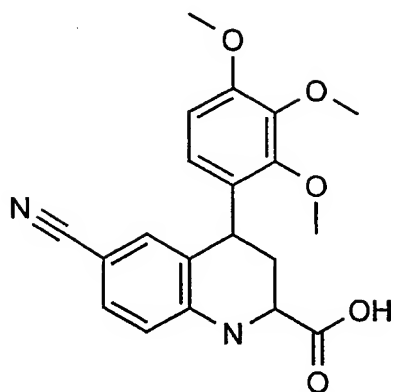
MS (EI) m/z: (M⁺)401

Beispiel 16



7,8-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**16**)

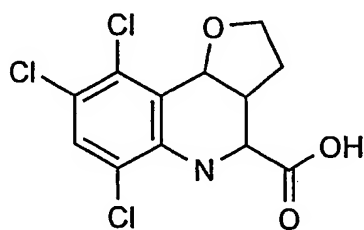
Verbindung **16** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2,3-Dichloranilin, Glyoxylsäure und 2-Chlorstyrol dargestellt.

Beispiel 17

5 6-Cyano-4-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**17**)

Verbindung **17** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Aminobenzonitril, Glyoxylsäure und 2,3,4-Tetramethoxystyrol dargestellt.

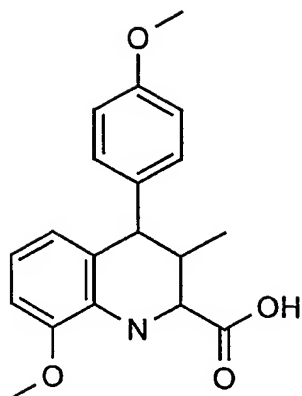
10 **Beispiel 18**



15 6,8,9-Trichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-furo[3,2-c]chinolin-4-carbonsäure (**18**)

Verbindung **67** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2,4,5-Trichloranilin, Glyoxylsäure und 2,3-Dihydrofuran dargestellt.

20 **Beispiel 19**



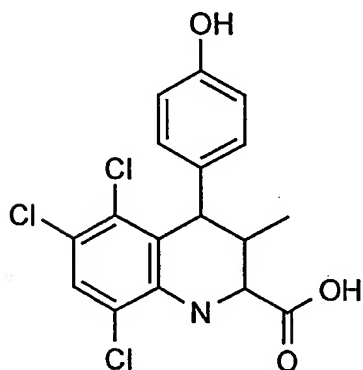
8-Methoxy-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**19**)

5

Verbindung **19** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2-Methoxyanilin, Glyoxylsäure und *trans*-Anethol dargestellt.

Beispiel 20

10



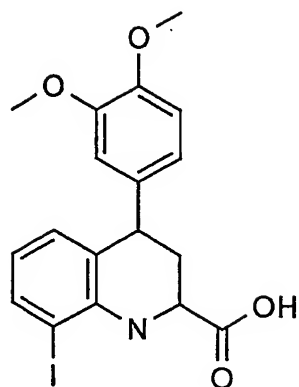
5,6,8-Trichlor-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**20**)

15

Verbindung **20** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2,3,5-Trichloranilin, Glyoxylsäure und 2-Propenylphenol dargestellt.

20

Beispiel 21

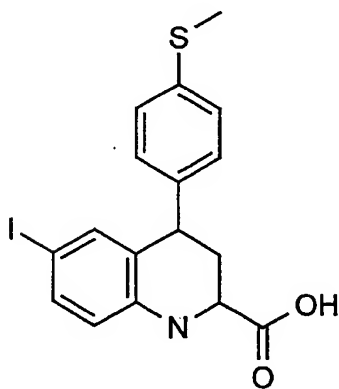


4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-8-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
(21)

- 5 Verbindung 21 wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2-Iodanilin, Glyoxylsäure und 3,4-Dimethoxystyrol dargestellt.

Beispiel 22

10



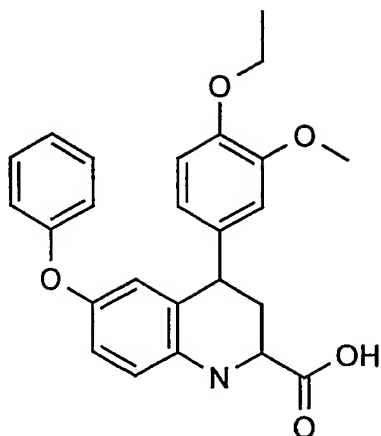
6-Iod-4-(4-methylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
(22)

15

- Verbindung 22 wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Iodanilin, Glyoxylsäure und 1-Methylsulfanyl-4-vinylbenzol dargestellt.

20

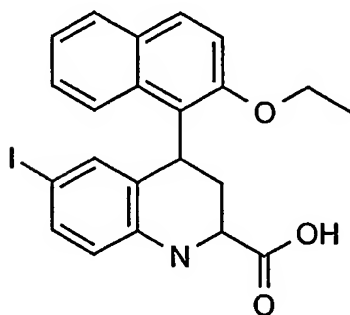
Beispiel 23



4-(4-Ethoxy-3-methoxy-phenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**23**)

5 Verbindung **23** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Phenoxyanilin, Glyoxylsäure und 1-Ethoxy-2-methoxy-4-vinyl-benzol dargestellt.

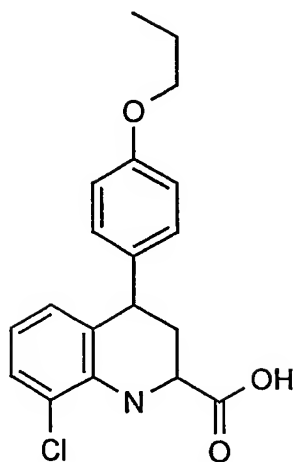
10 Beispiel 24



15 4-(2-Ethoxy-naphthalen-1-yl)-6-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**24**)

Verbindung **24** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Iodanilin, Glyoxylsäure und 2-Ethoxy-1-vinylnaphthalin dargestellt.

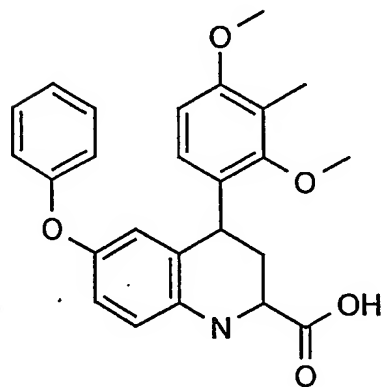
20 Beispiel 25



8-Chlor-4-(4-propoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**25**)

Verbindung **25** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2-Chloranilin, Glyoxylsäure und 4-Propoxystyrol dargestellt

Beispiel 26



4-(2,4-Dimethoxy-3-methylphenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**26**)

Verbindung **26** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Phenoxyanilin, Glyoxylsäure und 2,4-Dimethoxy-3-methylstyrol dargestellt

Die Beispiele 27 bis 102 wurden analog dargestellt.

Beispiel	Name
27	4-Anthracen-9-yl-6-chlor-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

28	6-sec-Butyl-4-naphthalen-1-yl-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
29	4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-8-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
30	8-Chlor-6-fluor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
31	4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
32	6-Chlor-8-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
33	8-Chlor-6-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
34	4-(4-Brom-phenyl)-6-chlor-8-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
35	7,8-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
36	6-Chlor-4-(4-chlor-phenyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
37	4-(2-Chlor-phenyl)-6-cyano-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
38	6-Brom-8-chlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
39	6-Brom-4-(2-bromphenyl)-8-chlor-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
40	4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-6-methylsulfanyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
41	6-Cyano-3,4-bis-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
42	8-Chlor-6-fluor-34-bis-(4-methoxy-phenyl)-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ethyl ester
43	5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
44	5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
45	5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
46	1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydro-benzo[k]phenanthridine-6-carbonsäure
47	1,3-Dichlor-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno[2,1-c]chinolin-6-carbonsäure
48	5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
49	7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure

Beispiel 50

Rezeptorbindung (Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals)

- 5 Die Untersuchungen zur Bestimmung der Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde an Hirnmembran-homogenaten (Homogenat von Cortex- und Hippocampus-Areal aus dem Hirn von männlichen Ratten, Stamm Wistar) durchgeführt [B.M. Baron, B.W. Siegel, B.L. Harrison, R.S.
- 10 Gross, C. Hawes and P. Towers, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 279, S. 62, 1996].
- Hierzu wurde Cortex und Hippocampus aus frisch entnommenen Rattengehirnen freipräpariert und in 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,32 mol/l Saccharose pH 7,4 (10 ml/g Frischgewicht) mit einem Potter-Homogenisator
- 15 (Fa. Braun/Melsungen 10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung

homogenisiert und anschließend für 10 Minuten bei 1.000 g und 4°C zentrifugiert. Der erste Überstand wurde gesammelt und das Sediment erneut mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,32 mol/l Saccharose pH 7,4 (5 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) mit dem Potter-Homogenisator (10
5 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und für 10 Minuten bei 1.000 g und 4°C zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde mit dem Überstand aus der ersten Zentrifugation vereinigt und bei 17.000 g für 20 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand nach dieser Zentrifugation wurde verworfen und das Membran-sediment mit 5 mmol/l
10 TRIS-Acetatpuffer pH 8,0 (20 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert. Anschließend wurde das Membranhomogenat für 1 Stunde bei 4°C inkubiert für 30 Minuten bei 50.000 g und 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen und das Zentrifugen-röhrchen mit dem Membransediment mit
15 Parafilm verschlossen und für 24 Stunden bei -20°C eingefroren. Am folgenden Tag wurde das Membransediment aufgetaut und mit eiskaltem 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,1 % Saponin (w/v) pH 7,0 (10 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert und anschließend für 20 Minuten bei 50.000 g und
20 4°C zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde verworfen und das Sediment in einem kleinen Volumen mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 (ca. 2 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und erneut mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert. Nach Bestimmung des Proteingehaltes wurde das Membranhomogenat mit 5 mmol/l TRIS-
25 Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinkonzentration von 10 mg Protein/ml eingestellt und in Aliquoten bis zur Testung eingefroren. Für den Rezeptorbindungstest wurden Aliquote aufgetaut 1:10 mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 verdünnt, mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm mit dem Potter-Homogenisator (10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung
30 homogenisiert und für 60 Minuten bei 55.000 g bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert und das Membransediment mit eiskaltem 50 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinkonzentration von 1 mg/ml

eingestellt und erneut mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert und unter Rühren auf einem Magnetrührer im Eisbad in Suspension gehalten. Von diesem Membranhomogenat wurden jeweils 100 µl je 1 ml-Ansatz im Rezeptorbindungstest eingesetzt (0,1 mg Protein/ml im Endansatz).

- 5 Im Bindungstest wurde als Puffer 50 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 sowie als radioaktiver Ligand 1 nmol/l (³H)-MDL 105.519 (B.M. Baron et al. 1996) eingesetzt. Der Anteil an unspezifischer Bindung wurde in Anwesenheit von 1 mmol/l Glycin bestimmt.

- 10 In weiteren Ansätzen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Konzentrationsreihen zugegeben und die Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung an die Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals ermittelt. Die jeweiligen Dreifachansätze wurden über 120 Minuten bei 4°C inkubiert und anschließend zur Bestimmung des an das Membranhomogenat gebundenen radioaktiven Liganden mittels Filtration
- 15 durch Glasfaser-Filtermatten (GF/B) geerntet. Die auf den Glasfaser-Filtern zurückgehaltene Radioaktivität wurde nach Zugabe von Szintillator im β-Counter gemessen.

- Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde als IC₅₀ (Konzentration mit 50 %
- 20 Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung) nach dem Massenwirkungsgesetz mittels nichtlinearer Regression berechnet und ist in Tabelle 1 nach Umrechnung (nach der Cheng-Prusoff-Beziehung) als Ki-Wert (Mittelwert von 3 unabhängigen Versuchen) angegeben oder als prozentualer Anteil des zuvor gebundenen radioaktiven Liganden s.o., der
- 25 bei einer Konzentration von 10 µmol/l der zu testenden erfindungsgemäßen Substanz aus seiner spezifischen Bindung verdrängt wird.

Tabelle 1

Beispiel	GlycinBindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals	
	Ki (µmol/l)	Verdrängung (%; 10µmol/l)
2	0.3	100

Beispiel 51

NMDA/Glycin-induzierte Ionenströme an RNA-injizierten *Xenopus* Oocyten

Die Untersuchung zur Bestimmung von Funktionsänderungen des NMDA-Rezeptorkanals durch die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I wurde an Oocyten des Südafrikanischen Krallenfrosches, *Xenopus laevis*, durchgeführt. Hierzu wurden neuronale NMDA-Rezeptorkanäle nach Injektion von RNA aus Rattenhirn in Oocyten ausgebildet und durch Koapplikation von NMDA und Glycin ausgelöste Ionenströme gemessen.

Xenopus Oocyten der Stadien V und VI (Dumont, J.N., Journal of Morphology, Vol. 136, 1972) wurden mit Gesamt-RNA aus Hirngewebe adulter Ratten mikro-injiziert (100-130 ng/Zelle) und bis zu 10 Tage in Kulturmedium (Zusammensetzung in mmol/l: 88.0 NaCl, 1.0 KCl, 1.5 CaCl₂, 0.8 MgSO₄, 2.4 NaHCO₃, 5 HEPES, 100 IU/ml Penicillin, 100 µg/ml Streptomycin, pH 7.4) bei 20 °C gehalten. Transmembranöse Ionenströme wurden mit Hilfe der konventionellen Zwei-Elektroden-Spannungsklemmtechnik bei einem Haltepotential von -70 mV registriert (P. Bloms-Funke P, M. Madeja, U. Mußhoff, E.-J. Speckmann, Neuroscience Letters, Vol. 205, S. 115, 1996). Zur Datenaufzeichnung und Steuerung der Versuchsaapparatur wurden das OTC-Interface und die Software Cellworks verwendet (npi,FRG). Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden einem nominal Mg²⁺-freien Medium (Zusammensetzung in mmol/l: 89.0 NaCl, 1.0 KCl, 1.8 CaCl₂, 2.4 NaHCO₃, 5 HEPES, pH 7.4) zugesetzt und mit Hilfe einer Konzentrationsklemme systemisch appliziert (npi, FRG). Um Substanzeffekte zu testen, die über die Glycin B-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals vermittelt sind, wurde die Glycin-Dosiswirkungskurve mit und ohne die jeweilige erfindungsgemäße Verbindung aufgezeichnet. Dazu wurde NMDA in einer fixen Konzentration von 100 µmol/l mit Glycin in steigenden Konzentrationen (0-100 µmol/l) kumulativ koappliziert. Im Anschluß wurde das Experiment in gleicher Weise mit einer festen Konzentration der erfindungsgemäßen Verbindung wiederholt. Zur Abschätzung der Selektivität für NMDA- versus AMPA-Rezeptorkanäle

wurden die Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindung (10 µmol/l) zusätzlich auf durch AMPA (100µmol/l) ausgelöste Ionenströme untersucht. Die Stromamplituden wurden auf die der Kontrollantwort auf Koapplikation von NMDA (100 µmol/l) mit Glycin (10 µmol/l) normiert. Die Analyse der Daten wurde mit der Software Igor-Pro (Version 3.1, WaveMetrics, USA) durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden als Mittelwert ± Standardfehler (SEM) aus mindestens 3 Experimenten an verschiedenen Oozyten von mindestens zwei Fröschen angegeben. Die Signifikanz für ungepaarte Meßgrößen wird mit Hilfe des Mann-Whitney U-Test und für gepaarte Meßgrößen durch den Wilcoxon-Test ermittelt (Sysstat, SPSS Inc., USA). EC₅₀-Werte werden nach folgender Formel berechnet:

$$Y = Y_{\min} + (Y_{\max} - Y_{\min}) / (1 + (X/EC_{50})^{-p})$$

(Y_{min} = minimaler Testwert, Y_{max} = maximaler Testwert, Y= relative Stromamplitude, X = Konzentration der Testsubstanz, p = Slope-Faktor). Bei Rechtsverschiebung der Glycin-Dosiswirkungskurve wurde anhand einer Schild-Regression der pA₂-Wert der erfindungsgemäßen Verbindung graphisch ermittelt. Konzentrationsverhältnisse wurden anhand der EC₅₀-Werte kalkuliert, die für jede Dosiswirkungskurve unabhängig errechnet wurden.

Für das Beispiel Nr. 1 wird die Rechtsverschiebung der Glycin-Dosiswirkungskurve gezeigt (relative Amplitude: Stromamplitude, normiert auf die Antwort nach Gabe von NMDA/Glycin (100/10 µmol/l)). Ergebnisse ausgewählter erfindungsgemäßer Verbindungen bzgl. ihrer Wirkungen auf die Glycin-Dosiswirkungskurve sowie auf AMPA-induzierte Ionenströme wurden in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindungen auf durch NMDA/Glycin und durch AMPA ausgelöste Ionenströme an RNA-injizierten Oozyten.

Beisp. Nr.	NMDA/Glycin-induzierte	AMPA-induzierte
	Ionenströme	Ionenströme
	pA ₂ -Wert bzgl. der Glycin-	Hemmung bei 10µmol/l der
	Dosiswirkungskurve	erfindungsgemäßen
		Verbindungen
1	6.40	5.4 % (n=2)

Beispiel 52**Formalin-Test, Ratte**

5 Die Untersuchungen zur Bestimmung der antinociceptiven Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurden im Formalin-Test an männlichen Ratten (Sprague-Dawley, 150 - 170 g) durchgeführt.

Im Formalin-Test werden die erste (frühe) Phase (0 - 15 min nach Formalin-Injektion) und die zweite (späte) Phase (15 - 60 min nach Formalin-Injektion) unterschieden (D. Dubuisson, S.G. Dennis, Pain 4, 161 - 174 (1977)). Die frühe Phase stellt als direkte Reaktion auf die Formalin-Injektion ein Modell für Akutschmerz dar, während die späte Phase als Modell für persistierenden (chronischen) Schmerz angesehen wird (T.J.Coderre, J. Katz, A.L. Vaccarino, R. Melzack, Pain, Vol. 52, S. 259, 1993).

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in der zweiten Phase des Formalin-Tests untersucht, um Aussagen über Substanzwirkungen im chronisch/entzündlichen Schmerz zu erhalten.

Durch eine einmalige subkutane Formalin-Injektion (50 µl, 5 %ig) in die dorsale Seite der rechten Hinterpfote wurde bei freibeweglichen Versuchstieren eine nociceptive Reaktion induziert, die sich in folgenden Verhaltensparametern darstellt: Heben und Halten der betroffenen Pfote (Score 1), Schütteln bzw. Zucken (Score 2), Lecken und Beißen (Score 3). Die aufgrund der Formalininjektion ausgelösten differierenden Verhaltensweisen wurden durch Beobachtung der Tiere in der späten Phase des Formalin-Tests kontinuierlich erfaßt und in einer Bewertung unterschiedlich gewichtet. Normalverhalten, bei dem das Tier alle vier Pfoten

gleichmäßig belastet, wurde als Score 0 registriert. Abhängig von der Applikationsart der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde der Applikationszeitpunkt vor der Formalin-Injektion gewählt (intraperitoneal: 15 min, intravenös: 5 min). Nach Injektion von Substanzen, die im Formalin-Test antinozizeptiv wirksam sind, sind die beschriebenen Verhaltensweisen (Score 1 - 3) der Tiere reduziert, evtl. sogar aufgehoben. Der Vergleich erfolgte mit Kontrolltieren, die Vehikel (Lösungsmittel) vor Formalinapplikation erhalten hatten. Das nozizeptive Verhalten wurde als sogenannte Schmerz-Rate (Pain-Rate, PR) berechnet. Die verschiedenen Verhaltensparameter erhielten eine unterschiedliche Gewichtung (Faktor 0, 1, 2, 3). Die Kalkulation erfolgte in Teilintervallen von 3 min nach folgender Formel:

$$PR = [(T_0 \times 0) + (T_1 \times 1) + (T_2 \times 2) + (T_3 \times 3)] / 180,$$

wobei T_0 , T_1 , T_2 , und T_3 jeweils der Zeit in Sekunden entspricht, in der das Tier die Verhaltensweisen 0, 1, 2 oder 3 zeigte. Substanz- und Vehikelgruppen umfassen jeweils $n = 10$ Tiere. Basierend auf den PR-Berechnungen wurde die Substanzwirkung als Änderung gegen Kontrolle in Prozent ermittelt. Die ED_{50} -Berechnungen erfolgten mittels Regressionsanalyse.

Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine mittelstarke bis starke Hemmung der durch Formalin induzierten Nociception.

Die Ergebnisse ausgewählter Untersuchungen im Formalin-Test Ratte sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle 3:

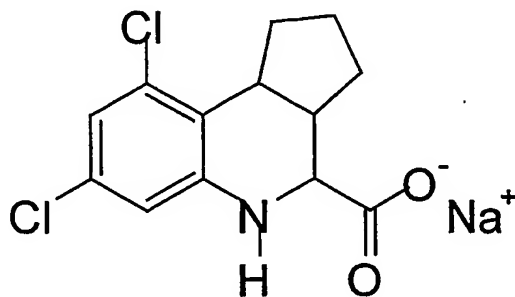
Verbindung	Applikationsart	Dosierung [mg/kg]	% Hemmung der durch Formalin induzierten Nociception
1	i.p.	21.5	64.5

Beispiel 53: Allgemeine Darstellung der erfindungsgemäßen Salze aus den Verbindungen gemäß einem der Beispiele 1-49.

Ein Äquivalent der Verbindung gemäß einem der Beispiele 1 bis 49, vorzugsweise eine Iminosäure, bzw. Carbonsäure, wird in wenig Wasser suspendiert und ein Äquivalent 1-normaler wäßriger Lauge, vorzugsweise NaOH oder KOH, zugegeben. Bei schlechter Löslichkeit wird soviel Methanol zugetropft, bis vollständige Lösung eintritt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird im Rotationsverdampfer eingeeengt, die verbliebene Lösung bei – 60°C in einem Gemisch aus Isopropanol/Trockeneis eingefroren und gefriergetrocknet. Die Salze, insbesondere der Iminosäuren, vorzugsweise die Natrium- oder Kaliumsalze, werden als meist farblose Feststoffe erhalten.

Alternativ ist es auch möglich, die Kalium- bzw. Natriumsalze mit Kalium- bzw. Natriumtrimethylsilanolat herzustellen (E.D. Laganis, B.L. Chenard; Tetrahedron Letters 25, 5831 - 5834 (1984)). Kalium- bzw. Natriumtrimethylsilanolat wird unter Stickstoff in einem organischen Lösungsmittel (Dichlormethan, Toluol, THF) gelöst und der Ester, bzw. die Säure, in einer Portion zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und abfiltriert. Der meist farblose Feststoff wird mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Kalium- bzw. Natriumsalze werden als Feststoffe erhalten.

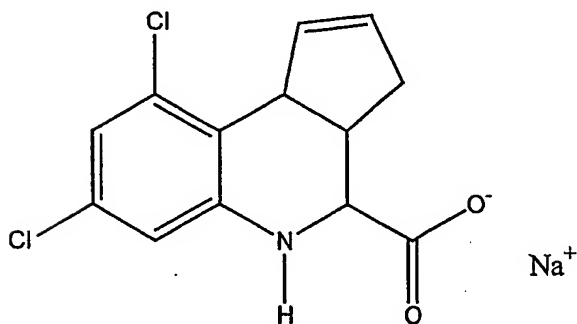
Beispiel 54



7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat;
Natriumsalz (**54**),

5 7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure
(**49**) wird gemäß Beispiel 106 behandelt. Es entsteht 7,9-Dichlor-
2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz
(**54**).

10 **Beispiel 55:**



7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat;
Natriumsalz (**55**),

15

Verbindung 1 hergestellt nach Beispiel 1 wird gemäß Beispiel 53 behandelt.
Es entsteht 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-
carboxylat; Natriumsalz (**55**).

20

ESI-MS berechnete Masse: 284,14 g/mol; gemessene Masse: 282,3 (M-H),
238,4 (M-CO₂).

¹H-NMR (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 2,15 – 2,40 ppm (m, 2H, CH₂); 3,35 ppm (q,
1H, CH); 3,50 ppm (m, 1H, CH); 4,05 ppm (dd, 1H, CH); 5,60 ppm (m, 1H,

Olefin-H); 5,70 ppm (m, 1H, NH); 5,80 ppm (M, 1H, Olefin-CH); 6,60 ppm (d, 1H, Aryl-CH); 6,85 ppm (d, 1H, Aryl-CH).

**Beispiel 56: Rezeptorbindung der erfindungsgemäßen Salze an der
Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals.**

Verbindungen **54** und **55** werden auf die Rezeptorbindung untersucht, wie in Beispiel 50 ausgeführt:

Tabelle 4:

Beispiel	GlycinBindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals	
	Ki (μmol/l)	Verdrängung (% 10 μmol/l)
54		97
55	0,35	90

Beispiel 57: Formalintest

Verbindung **55** wurde im Formalintest getestet, wie in Beispiel 52 beschrieben.

Tabelle 5:

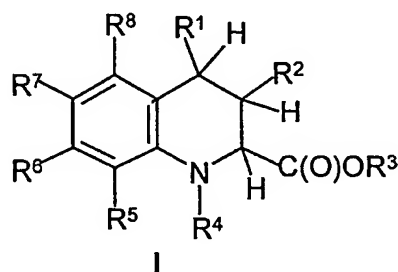
Verbindung	Applikationsart	Dosierung [mg/kg]	% Hemmung der durch Formalin induzierten Nociception
55	i.v.	68,1	56

Beispiel 58: Parenterale Applikationsform.

38,5 g der Verbindung **55** werden in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von wasserfreier Glukose für Injektionszwecke auf isotone Bedingungen eingestellt.

Patentansprüche

1. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I



5

in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze mit Kationen bzw. Basen; gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis;

10

worin

15

entweder

R^1 und R^2 zusammen jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

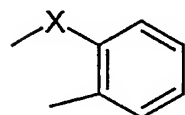
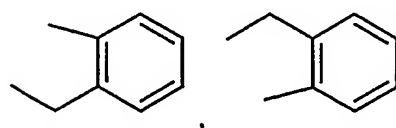
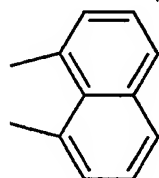
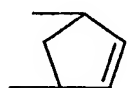
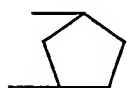
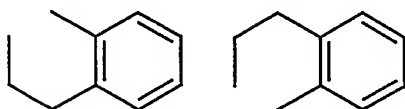
20

$-(CH_2)_n-$ mit $n=3-10$,
 $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$,
 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$
 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$,
 $-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-$
 $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$,
 $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-$
 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$

25

-CH₂-O-CH₂-,

-CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂-



X = O, S.

10

bilden,

R³ ausgewählt ist aus

15

H; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl

20

oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^4 ausgewählt ist aus

5

R^{4a} oder ZR^{4a} mit $Z = C_1-C_6$ -Alkyl; C_2-C_6 -Alkenyl oder C_2-C_6 -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit R^{4a} ausgewählt aus

10

H; C_1-C_{12} -Alkyl, C_2-C_{12} -Alkenyl oder C_2-C_{12} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

20

$C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(S)R^9$, $C(S)OR^9$ bzw. $S(O_2)R^9$ mit R^9 ausgewählt aus

25

H; C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl oder C_2-C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl,

30

2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl;

SR¹⁰ mit R¹⁰ ausgewählt aus

5 Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

10 C(O)NR¹¹R¹², C(O)NR¹¹NR¹²R¹³, C(NR¹¹)NR¹²R¹³,
C(S)NR¹¹R¹² oder C(S)NR¹¹NR¹²R¹³, wobei R¹¹, R¹² und R¹³
unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15 H; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl,
jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder
mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-
Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder
20 mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem
entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein
C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl
oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach
substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl,
jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder
unsubstituiert;

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25 H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-
Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach
substituiert oder unsubstituiert;

30 OR¹⁴, OC(O)R¹⁴, OC(S)R¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, C(S)R¹⁴,
C(S)OR¹⁴, SR¹⁴, S(O)R¹⁴ bzw. S(O₂)R¹⁴, wobei R¹⁴ ausgewählt ist
aus

5 H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10 NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁶, C(NR¹⁵)NR¹⁶R¹⁷ NR¹⁵C(S)R¹⁶, C(S)NR¹⁵R¹⁶ oder C(S)NR¹⁵NR¹⁶R¹⁷ oder S(O₂)NR¹⁵R¹⁶, wobei R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15 H, O; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25

oder

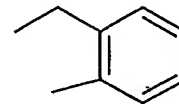
30 R¹⁵ und R¹⁶ oder R¹⁶ und R¹⁷ zusammen ein C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

R^5 und R^6 , R^6 und R^7 oder R^7 und R^8 gemeinsam
 $=CR^{18}-CH=CH-CH=$ oder $=CH-CR^{18}=CH-CH=$ bilden,
 mit R^{18} ausgewählt aus

- 5 H, F, Cl, Br, I, OH oder C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

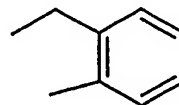
, mit der Maßgabe, daß;

- 10 wenn R^1 und R^2 zusammen $-CH=CH-CH_2-$ oder bilden und R^3 (-)-p-Menthan-3-ol, insbesondere Menthol oder Borneol, entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = Cl$ und R^5 , R^6 und $R^8 = H$ sind,



- 15 wenn R^1 und R^2 zusammen $-CH=CH-CH_2-$ bilden und R^3 CH_3 entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = H$, Cl oder OCH_3 und R^5 , R^6 und $R^8 = H$ sind,

- 20 wenn R^{1b} und R^{2a} zusammen $-CH=CH-CH_2-$ bilden und R^3 H entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = OCH_3$ oder $C(O)NH_2$ und R^5 , R^6 und $R^8 = H$, R^5 und $R^7 = CH_3$ und R^6 und $R^8 = H$ oder $R^5 = OCH_3$ und R^6 , R^7 und $R^8 = H$ sind,



- 25 wenn R^{1b} und R^{2a} zusammen bilden und R^3 C_2H_5 entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = H$, Cl, CH_3 , OCH_3 oder NO_2 und R^5 , R^6 und $R^8 = H$ oder $R^5 = NO_2$ und R^6 , R^7 und $R^8 = H$ sind;

oder

R^1 ausgewählt ist aus

5 C_1 - C_{10} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, 10 einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

OR^{19} , SR^{19} , SO_2R^{19} mit R^{19} ausgewählt aus

15 C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl, Aryl, Alkylheteroaryl oder Heteroaryl, jeweils 20 einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^2 ausgewählt ist aus

25 H; C_1 - C_{10} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei, wenn R^2 Phenyl ist, R^1 Aryl, O-Aryl oder S-Aryl sein muß,

R^3 ausgewählt ist aus

30 H; C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem

entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^4 ausgewählt ist aus

R^{4a} oder ZR^{4a} mit $Z = C_1-C_6$ -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl oder C_2-C_6 -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit R^{4a} ausgewählt aus

H; C_1-C_{12} -Alkyl, C_2-C_{12} -Alkenyl oder C_2-C_{12} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

$C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(S)R^9$, $C(S)OR^9$ bzw. $S(O_2)R^9$ mit R^9 ausgewählt aus

H; C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl oder C_2-C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder

unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl;

5 SR¹⁰ mit R¹⁰ ausgewählt aus
Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

10 C(O)NR¹¹R¹², C(O)NR¹¹NR¹²R¹³, C(NR¹¹)NR¹²R¹³,
C(S)NR¹¹R¹² oder C(S)NR¹¹NR¹²R¹³, wobei R¹¹, R¹² und R¹³
unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15 H; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl,
jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder
mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-
Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder
mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem
20 entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein
C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl
oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach
substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl,
jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder
unsubstituiert;

25 R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-
Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach
substituiert oder unsubstituiert;

30 OR¹⁴, OC(O)R¹⁴, OC(S)R¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, C(S)R¹⁴,
C(S)OR¹⁴, SR¹⁴, S(O)R¹⁴ bzw. S(O₂)R¹⁴, wobei R¹⁴ ausgewählt ist
aus

5 H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10 $NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $C(NR^{15})NR^{16}R^{17}$ $NR^{15}C(S)R^{16}$, $C(S)NR^{15}R^{16}$ oder $C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ oder $S(O_2)NR^{15}R^{16}$, wobei R^{15} , R^{16} und R^{17} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15 H, O; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25

oder

30 R^{15} und R^{16} oder R^{16} und R^{17} zusammen ein C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

R^5 und R^6 , R^6 und R^7 oder R^7 und R^8 gemeinsam
 $=CR^{18}-CH=CH-CH=$ oder $=CH-CR^{18}=CH-CH=$ bilden,
 mit R^{18} ausgewählt aus

5 H, F, Cl, Br, I, OH oder C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 -
 C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder
 mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

, mit der Maßgabe, daß,

10

wenn R^4 , R^6 , R^7 und $R^8 = H$,

- nicht gleichzeitig $R^1 = CH_3$, $R^3 = H$ oder CH_3 und R^2 und $R^5 = H$ sind;
- nicht gleichzeitig R^1 unsubstituiertes Phenyl, $R^3 = C_2H_5$ und R^2 und $R^5 = H$ sind;

15

wenn R^4 , R^5 , R^6 und $R^8 = H$,

- nicht gleichzeitig $R^1 = S$ -Phenyl, $R^2 = H$, $R^7 = Cl$ und $R^3 = CH_3$ sind;
oder
- nicht gleichzeitig $R^1 = -S$ -2-Pyridinyl, $R^2 = CH_3$, $R^7 = OCH_3$ und $R^3 =$
 20 $-CH_3-CH=CH_2$ sind; oder

wenn R^2 , R^4 , R^5 und $R^7 = H$ und R^6 und $R^8 = Cl$,

- nicht gleichzeitig $R^1 =$ Dioxalan und $R^3 = -CH_2-CH_2-OH$ sind.

25 2. Salze gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^4 ausgewählt
 ist aus

30

H; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils
 verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach
 substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt
 oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder
 unsubstituiert;

C(O)R⁹ mit R⁹ ausgewählt aus

5 H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl.

10 3. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R⁴ ausgewählt ist aus

15 H; C₁-C₁₀- Alkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; vorzugsweise H, CH₃ oder C₂H₅, insbesondere H.

20 4. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß R³ ausgewählt ist aus

25 H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N oder O ersetzt ist; Alkylaryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert.

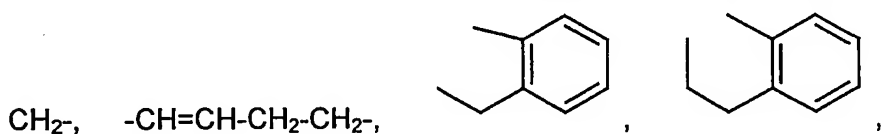
30 5. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, daß R³ ausgewählt ist aus

H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, Benzyl, oder Phenethyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, CH₃ oder C₂H₅, insbesondere H.

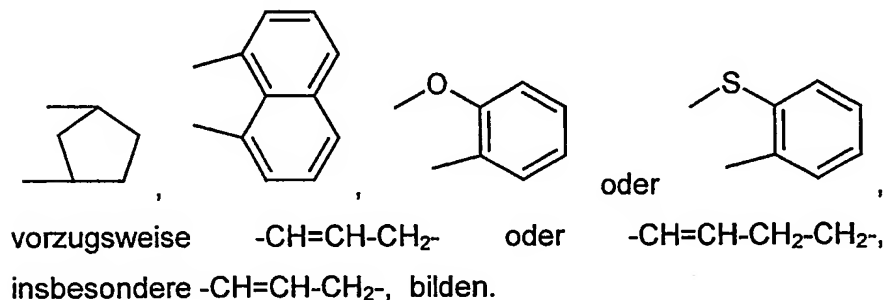
5

6. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ und R² zusammen

-O-CH₂-CH₂-, (-CH₂)_n mit n=3-6, vorzugsweise 3 oder 6, -CH=CH-



10



15

7. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ ausgewählt ist aus

Phenyl, Naphtyl oder Anthracenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; OR¹⁹ oder SR¹⁹ mit R¹⁹ ausgewählt aus

20

C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25

vorzugsweise Anthracenyl, Naphthyl oder insbesondere Phenyl, unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert mit einem Substituenten ausgewählt aus:

- 5 F, Cl, Br, I, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl, Propyl (n- Propyl, i-Propyl), Butyl (n- Butyl, i-Butyl, t- Butyl), Carboxy, Nitro, Benzyloxy, Phenyl, Hydroxy, Phenoxy, Trifluormethyl, Dioxolyl oder SCH₃
 oder OR¹⁹ oder SR¹⁹ mit R¹⁹ ausgewählt aus
- 10 C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
- 15 insbesondere Phenyl, Naphtyl und Antracenyl unsubstituiert; O-Hydroxyethyl, Ethoxynaphtyl, 4-Hydroxy-3Methoxyphenyl, 4-Propoxyphenyl, 2,3,4-Trimethylphenyl, 2,4,5-Trimethoxyphenyl, SCH₃, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlor-phenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Bromphenyl, 3-
- 20 Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 4-Carboxyphenyl, 3-Nitrophenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 4-Benzyloxy-3-methoxyphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Biphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethyl-
- 25 phenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 4-Methylhydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Chlor-methylphenyl, 4-tert-Butylphenyl, 3,5-Bis(Trifluormethyl)phenyl, 4-Acetoxy-phenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-
- 30 Trifluormethyl-phenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Benzyloxyphenyl, S-Phenyl oder 6-Chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl.

8. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 ausgewählt ist aus

5 H; C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, Phenyl, unsubstituiert; 4-Methoxyphenyl oder CH_3 , insbesondere H.

- 10 9. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

OR^{14} , $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$ oder SR^{14} , wobei R^{14} ausgewählt ist aus
H; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

25

$NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, wobei R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

30

H, O; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert.

10. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus
- 5 H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
- 10 OR^{14} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ oder SR^{14} , wobei R^{14} ausgewählt ist aus
- H; C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,
- 15 vorzugsweise R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus
- H, F, Cl, Br, I, CN; C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;
- 20 OR^{14} oder SR^{14} , mit R^{14} ausgewählt aus
- C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,
- 25 insbesondere R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus
- H, F, Cl, Br, I, CN; CH_3 , CF_3 , t-Butyl, i-Butyl, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{SCH}_3$, -O-Phenyl.
- 30 11. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß

R^5 , R^6 und R^8 H sowie R^7 Cl oder
 R^5 und R^7 H sowie R^6 und R^8 Cl bedeuten.

- 5 12. Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate
gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß
es sich um Salze folgender Verbindungen handelt:

10 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-
carbonsäure,

8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclo-penta[c]chinolin-4-
carbonsäure,

15 6-Chlor-7-trifluormethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-
tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

4-(2-Hydroxy-ethoxy)-6-trifluormethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-
2-carbonsäure

20 6-Iod-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure

5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

25 5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

30 5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure,

- 5,7-Dichlor-4-(2-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
- 5 5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
- 5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
- 10 5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
- 5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
- 15 5,7-Dichlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
- 5,7-Dichlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
- 20 7,8-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 25 6-Cyano-4-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 6,8,9-Trichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-furo[3,2-c]chinolin-4-carbonsäure
- 30 8-Methoxy-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

- 5,6,8-Trichlor-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 5 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-8-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 6-Iod-4-(4-methylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 10 4-(4-Ethoxy-3-methoxy-phenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 15 4-(2-Ethoxy-naphthalen-1-yl)-6-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 8-Chlor-4-(4-propoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 20 4-(2,4-Dimethoxy-3-methylphenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 4-Anthracen-9-yl-6-chlor-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 25 6-sec-Butyl-4-naphthalen-1-yl-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 30 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-8-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

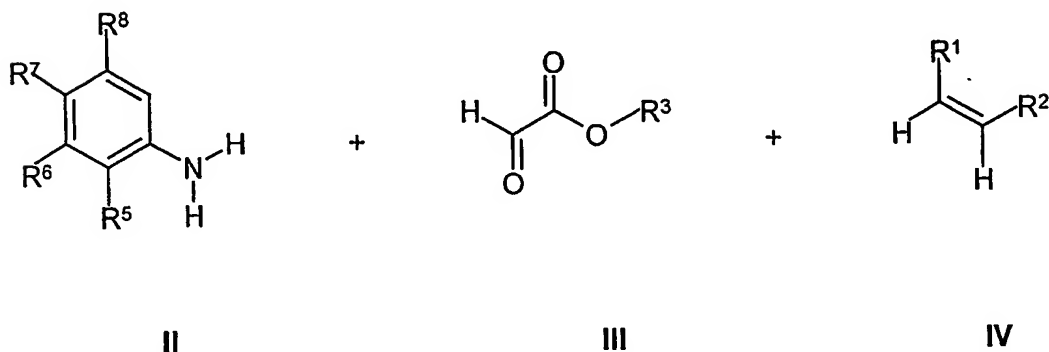
- 8-Chlor-6-fluor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 5 4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 6-Chlor-8-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 8-Chlor-6-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 10 4-(4-Brom-phenyl)-6-chlor-8-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 7,8-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 15 6-Chlor-4-(4-chlor-phenyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 4-(2-Chlor-phenyl)-6-cyano-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 20 6-Brom-8-chlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 25 6-Brom-4-(2-bromphenyl)-8-chlor-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-6-methylsulfanyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 30

- 6-Cyano-3,4-bis-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 5 5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 10 5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydro-benzo[k]phenanthridine-6-carbonsäure
- 15 1,3-Dichlor-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno[2,1-c]chinolin-6-carbonsäure
- 5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
- 20 7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure;
- 25 es sich vorzugsweise um 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz oder 7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz, insbesondere um 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-
- 30 3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz handelt.

13. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 in Form ihrer Alkali-Salze, vorzugsweise Natrium-oder Kalium-Salze, insbesondere Natrium-salze.

5 14. Verfahren zur Herstellung von Salzen gemäß Anspruch 1 mit $R^4 = H$, dadurch gekennzeichnet, daß Aniline gemäß Formel II, in denen R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander jeweils eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben oder mit einer Schutzgruppe versehen sind,

10



15

mit Glyoxalsäureester oder gegebenenfalls Glyoxalsäure gemäß Formel III und Olefinen gemäß Formel IV, in denen R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander jeweils eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben oder mit einer Schutzgruppe versehen sind, mit

20 Trifluoressigsäure zwischen 0°C und 100°C umgesetzt werden, gegebenenfalls nach Abschluß dieses Grundverfahrens bestehende Estergruppen verseift werden und/oder gegebenenfalls das entstehende Produkt des Grundverfahrens zur Salzbildung mit einer starken Base, die bereits das gewünschte Kation enthalten kann, in

25 Verbindung gebracht wird.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsdauer 0.25 – 12 Stunden, vorzugsweise maximal 2h, beträgt, die Reaktion bevorzugt bei Temperatur zwischen 20 und

40°C, vorzugsweise Raumtemperatur, erfolgt und/oder die Reaktion eine Eintopfreaktion ist.

- 5 16. Verfahren zur Herstellung von Salzen gemäß Anspruch 1 mit $R^4 \neq H$, dadurch gekennzeichnet, daß nach Ablauf der Reaktion nach Anspruch 14 das Reaktionsprodukt mit $R^4 = H$ in einer Folgereaktion in bekannter Weise umgesetzt wird, so daß der Wasserstoff für R^4 entsprechend der übrigen Bedeutungen von R^4 in Anspruch 1 substituiert wird.
- 10 17. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß in einem in den Verfahren eingesetzten Ausgangsprodukt mindestens eine OH-Gruppe durch eine $OSi(Ph)_2$ tert-Butyl-Gruppe, mindestens eine SH-Gruppe durch eine S-p-Methoxybenzylgruppe und/oder mindestens eine NH_2 -Gruppe durch eine NO_2 -Gruppe ersetzt wurde und vor der Aufreinigung des Endprodukts mindestens eine - vorzugsweise alle - $OSi(Ph)_2$ tert-Butyl-Gruppe/n mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und/oder mindestens eine - vorzugsweise alle - p-Methoxybenzylgruppe/n mit einem Metallamid, bevorzugt Natriumamid, abgespalten und/oder mindestens eine - vorzugsweise alle - NO_2 -Gruppe/n - vorzugsweise alle - zu NH_2 reduziert wird.
- 15 20 21. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß vor der Aufreinigung des Endprodukts ein Verfahrensprodukt mit mindestens einer $C(O)OCH_3$ - und/oder $C(S)OCH_3$ -Gruppe oder ein Verfahrensprodukt mit $R^3 = C_{1-4}$ -Alkyl, insbesondere ein Verfahrensprodukt mit $R^3 = CH_3$ oder C_2H_5 , mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol oder Ethanol bei 0°C – 100°C, vorzugsweise 40°C – 60°C, verseift wird.
- 25 30 19. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein Salz gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, gegebenenfalls in Form seiner

5 Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; sowie gegebenenfalls enthaltend geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

10 20. Verwendung mindestens eines Salzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem und/oder chronischem Schmerz und/oder zur Behandlung von Migräne.

20 21. Verwendung mindestens eines Salzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe.

30 22. Verwendung mindestens eines Salzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; zur Herstellung eines Arzneimittels zur

- 5 Behandlung/Prophylaxe von/bei Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Glaukom, Osteoporose, Ototoxizität, Entzugserscheinungen bei Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch, Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Hirnödem, Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie.
- 10 23. Verwendung mindestens eines Salzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-
15 Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten und/oder seelischen Erkrankungen.

20

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Februar 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/013530 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/47,
31/4738, C07D 221/16, 215/48, 491/04, 221/18, A61P
25/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08729

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. August 2002 (05.08.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 37 488.7 3. August 2001 (03.08.2001) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): GRÜENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen (DE).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

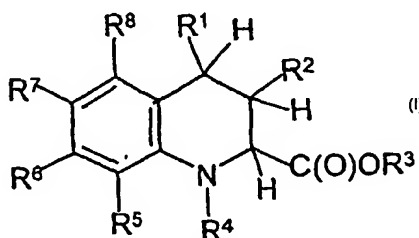
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): SUNDERMANN, Corinna [DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen (DE). PRZEWOSNY, Michael [DE/DE]; Suermontplatz 3, 52062 Aachen (DE). ENGLBERGER, Werner, Günter [DE/DE]; Sonnenweg 1, 52223 Stolberg (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 25. September 2003

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SALTS OF SUBSTITUTED 1, 2, 3, 4-TETRAHYDROQUINOLINE-2-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES AS NMDA ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung: SALZE SUBSTITUIERTER 1,2,3,4-TETRAHYDROCHINOLIN-2-CARBONSAUREDERIVATE ALS NMDA-ANTAGONISTEN



(57) Abstract: The invention relates to salts of substituted 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline-2-carboxylic acid derivatives of formula (I), in addition to methods for the production thereof, the use thereof in the production of medicaments and medicaments containing said compounds.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I, sowie Verfahren zu deren Herstellung, deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen.(I)

WO 03/013530 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/08729

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/47 A61K31/4738 C07D221/16 C07D215/48 C07D491/04
C07D221/18 A61P25/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 34111 A (TREGA BIOSCIENCES INC) 6 August 1998 (1998-08-06) cited in the application page 58, line 8 - line 18; claims 1,3 page 69, line 5; figure 1 page 96, line 14; figure 3 page 48, line 10 - line 11 ---	1-6,9-23
X	WO 99 64411 A (FABIO ROMANO DI ;GLAXO WELLCOME SPA (IT)) 16 December 1999 (1999-12-16) page 6, line 1 - line 4; claim 1; examples 1,2,14-19 page 10, line 16 -page 11, line 4 page 11, line 33 -page 12, line 8 page 62, line 32 -page 63, line 17 --- -/--	1-5,7-23

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 January 2003

Date of mailing of the international search report

02 01 03

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/08729

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 01 58875 A (BLOMS FUNKE PETRA ;ENGLBERGER WERNER (DE); JAGUSCH UTZ PETER (DE);) 16 August 2001 (2001-08-16) Beispiele claims 1,22-25 ---	1-23
X	WO 98 34115 A (TREGA BIOSCIENCES INC) 6 August 1998 (1998-08-06) page 57, line 14 - line 23; claim 1 page 48, line 12 - line 13; figures 1,2 ---	1-5,7-23
X	EP 0 386 839 A (MERCK SHARP & DOHME) 12 September 1990 (1990-09-12) cited in the application page 2, line 1 - line 7; claim 1 Beispiele ---	1-5,7-23
X	US 4 898 854 A (HUTCHISON ALAN J ET AL) 6 February 1990 (1990-02-06) column 1, line 58 - line 68 column 4, line 10 - line 34; examples 9-11 ---	1-5,7-23
X	CARLING R W ET AL: "2-CARBOXYTETRAHYDROQUINOLINES. CONFORMATIONAL AND STEREOCHEMICAL REQUIREMENTS FOR ANTAGONISM OF THE GLYCINE SITE ON THE NMDA RECEPTOR" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 35, 1992, pages 1942-1953, XP001002472 ISSN: 0022-2623 cited in the application the whole document ---	1-5,7-23
X	LEESON P D ET AL: "4-AMIDO-2-CARBOXYTETRAHYDROQUINOLINE. STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS FOR ANTAGONISM AT THE GLYCINE SITE OF THE NMDA RECEPTOR" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 36, no. 11, 1992, pages 1954-1968, XP000919439 ISSN: 0022-2623 cited in the application the whole document -----	1-5,7-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/08729

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9834111	A	06-08-1998	US	5925527 A	20-07-1999
			AU	5592898 A	25-08-1998
			EP	0983507 A1	08-03-2000
			NZ	337046 A	28-01-2000
			WO	9834111 A1	06-08-1998

WO 9964411	A	16-12-1999	AU	753867 B2	31-10-2002
			AU	4509299 A	30-12-1999
			BG	105123 A	30-11-2001
			BR	9911145 A	06-03-2001
			CA	2334727 A1	16-12-1999
			CN	1311785 T	05-09-2001
			EE	200000733 A	17-06-2002
			WO	9964411 A1	16-12-1999
			EP	1086093 A1	28-03-2001
			HR	20000845 A1	31-10-2001
			HU	0102767 A2	28-12-2001
			JP	2002517492 T	18-06-2002
			NO	20006227 A	08-02-2001
			PL	344694 A1	19-11-2001
			TR	200003652 T2	20-04-2001
			US	2002169186 A1	14-11-2002
			US	6362199 B1	26-03-2002
			US	2002052391 A1	02-05-2002
			ZA	200007225 A	06-03-2002

WO 0158875	A	16-08-2001	DE	10005302 A1	17-01-2002
			AU	2679401 A	20-08-2001
			WO	0158875 A2	16-08-2001
			EP	1254118 A2	06-11-2002

WO 9834115	A	06-08-1998	AU	8191998 A	25-08-1998
			EP	0977989 A1	09-02-2000
			WO	9834115 A1	06-08-1998

EP 0386839	A	12-09-1990	AT	147732 T	15-02-1997
			AU	5114490 A	13-09-1990
			CA	2011686 A1	08-09-1990
			DE	69029668 D1	27-02-1997
			DE	69029668 T2	07-08-1997
			EP	0386839 A2	12-09-1990
			JP	3034969 A	14-02-1991
			NO	901082 A	10-09-1990
			PT	93362 A	07-11-1990
			US	5231102 A	27-07-1993
			ZA	9001706 A	27-02-1991

US 4898854	A	06-02-1990	AT	63560 T	15-06-1991
			AU	593553 B2	15-02-1990
			AU	5784686 A	27-11-1986
			CA	1312331 A1	05-01-1993
			CY	1769 A	20-10-1995
			DD	261164 A5	19-10-1988
			DE	3679236 D1	20-06-1991
			DK	242786 A	25-11-1986
			EP	0203891 A2	03-12-1986
			ES	8707250 A1	01-10-1987
			FI	862093 A ,B,	25-11-1986

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP02/08729

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

SEE ADDITIONAL SHEET FURTHER INFORMATION
PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

SEE ADDITIONAL SHEET

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely

1. Claims 1-5 (in part); 6; 9-23 (in part)

compounds of Formula I wherein R1 and R2 together form a ring, and corresponding preparations, compositions and uses.

2. Claims 1-5; 7; 8; 9-23 (in part)

compounds of Formula I wherein R1 and R2 together do not form a ring, and corresponding preparations, compositions and uses.

Continuation of I.2

The search for the second invention initially yielded a very large number of documents detrimental to novelty. This number is so large that it becomes impossible to determine a subject matter in any of the claims for which protection might justifiably be sought (PCT Article 6). For these reasons a meaningful search covering the full scope of the claims appears impossible. The search was therefore limited to the claimed structure in combination with the use in the treatment for pain (cf. present description, page 1, line 11).

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/08729

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4898854	A	GR 861337 A1	23-09-1986
		HK 9994 A	09-02-1994
		HU 41041 A2	30-03-1987
		IE 58440 B1	22-09-1993
		JP 1935834 C	26-05-1995
		JP 6053752 B	20-07-1994
		JP 62026289 A	04-02-1987
		KR 9410292 B1	22-10-1994
		NO 862064 A ,B,	25-11-1986
		NZ 216282 A	29-09-1988
		PH 23848 A	23-11-1989
		PT 82626 A ,B	01-06-1986
		SG 136193 G	31-03-1994
		US 4906621 A	06-03-1990
		US 5057506 A	15-10-1991
		US 5217963 A	08-06-1993
		ZA 8603826 A	28-01-1987
		AT 60776 T	15-02-1991
		AU 610841 B2	30-05-1991
		AU 8145587 A	26-05-1988
		CA 1312608 A1	12-01-1993
		DD 273837 A5	29-11-1989
		DE 3768000 D1	14-03-1991
		DK 609487 A	22-05-1988
		EP 0275820 A2	27-07-1988
		ES 2031927 T3	01-01-1993
		FI 875097 A ,B,	22-05-1988
		GR 3001443 T3	25-09-1992
		HU 46331 A2	28-10-1988
		IE 60534 B1	27-07-1994
		JP 1135791 A	29-05-1989
		JP 1959482 C	10-08-1995
		JP 6086470 B	02-11-1994
		MX 9437 A	31-01-1994
		NO 874854 A ,B,	24-05-1988
		NZ 222607 A	26-10-1990
		PH 25465 A	01-07-1991
		PT 86168 A ,B	01-12-1987
		ZA 8708699 A	23-05-1988

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08729

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/47 A61K31/4738 C07D221/16 C07D215/48 C07D491/04
C07D221/18 A61P25/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 34111 A (TREGA BIOSCIENCES INC) 6. August 1998 (1998-08-06) in der Anmeldung erwähnt Seite 58, Zeile 8 - Zeile 18; Ansprüche 1,3 Seite 69, Zeile 5; Abbildung 1 Seite 96, Zeile 14; Abbildung 3 Seite 48, Zeile 10 - Zeile 11 ---	1-6,9-23
X	WO 99 64411 A (FABIO ROMANO DI ;GLAXO WELLCOME SPA (IT)) 16. Dezember 1999 (1999-12-16) Seite 6, Zeile 1 - Zeile 4; Anspruch 1; Beispiele 1,2,14-19 Seite 10, Zeile 16 -Seite 11, Zeile 4 Seite 11, Zeile 33 -Seite 12, Zeile 8 Seite 62, Zeile 32 -Seite 63, Zeile 17 --- -/-	1-5,7-23

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. Januar 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

127 01 02

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seymour, L

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 01 58875 A (BLOMS FUNKE PETRA ;ENGLBERGER WERNER (DE); JAGUSCH UTZ PETER (DE);) 16. August 2001 (2001-08-16) Beispiele Ansprüche 1,22-25 ----	1-23
X	WO 98 34115 A (TREGA BIOSCIENCES INC) 6. August 1998 (1998-08-06) Seite 57, Zeile 14 - Zeile 23; Anspruch 1 Seite 48, Zeile 12 - Zeile 13; Abbildungen 1,2 ----	1-5,7-23
X	EP 0 386 839 A (MERCK SHARP & DOHME) 12. September 1990 (1990-09-12) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 1 - Zeile 7; Anspruch 1 Beispiele ----	1-5,7-23
X	US 4 898 854 A (HUTCHISON ALAN J ET AL) 6. Februar 1990 (1990-02-06) Spalte 1, Zeile 58 - Zeile 68 Spalte 4, Zeile 10 - Zeile 34; Beispiele 9-11 ----	1-5,7-23
X	CARLING R W ET AL: "2-CARBOXYTETRAHYDROQUINOLINES. CONFORMATIONAL AND STEREOCHEMICAL REQUIREMENTS FOR ANTAGONISM OF THE GLYCINE SITE ON THE NMDA RECEPTOR" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 35, 1992, Seiten 1942-1953, XP001002472 ISSN: 0022-2623 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ----	1-5,7-23
X	LEESON P D ET AL: "4-AMIDO-2-CARBOXYTETRAHYDROQUINOLINE. STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS FOR ANTAGONISM AT THE GLYCINE SITE OF THE NMDA RECEPTOR" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 36, Nr. 11, 1992, Seiten 1954-1968, XP000919439 ISSN: 0022-2623 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-5,7-23

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08729

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9834111 A	06-08-1998	US 5925527 A AU 5592898 A EP 0983507 A1 NZ 337046 A WO 9834111 A1	20-07-1999 25-08-1998 08-03-2000 28-01-2000 06-08-1998
WO 9964411 A	16-12-1999	AU 753867 B2 AU 4509299 A BG 105123 A BR 9911145 A CA 2334727 A1 CN 1311785 T EE 200000733 A WO 9964411 A1 EP 1086093 A1 HR 20000845 A1 HU 0102767 A2 JP 2002517492 T NO 20006227 A PL 344694 A1 TR 200003652 T2 US 2002169186 A1 US 6362199 B1 US 2002052391 A1 ZA 200007225 A	31-10-2002 30-12-1999 30-11-2001 06-03-2001 16-12-1999 05-09-2001 17-06-2002 16-12-1999 28-03-2001 31-10-2001 28-12-2001 18-06-2002 08-02-2001 19-11-2001 20-04-2001 14-11-2002 26-03-2002 02-05-2002 06-03-2002
WO 0158875 A	16-08-2001	DE 10005302 A1 AU 2679401 A WO 0158875 A2 EP 1254118 A2	17-01-2002 20-08-2001 16-08-2001 06-11-2002
WO 9834115 A	06-08-1998	AU 8191998 A EP 0977989 A1 WO 9834115 A1	25-08-1998 09-02-2000 06-08-1998
EP 0386839 A	12-09-1990	AT 147732 T AU 5114490 A CA 2011686 A1 DE 69029668 D1 DE 69029668 T2 EP 0386839 A2 JP 3034969 A NO 901082 A PT 93362 A US 5231102 A ZA 9001706 A	15-02-1997 13-09-1990 08-09-1990 27-02-1997 07-08-1997 12-09-1990 14-02-1991 10-09-1990 07-11-1990 27-07-1993 27-02-1991
US 4898854 A	06-02-1990	AT 63560 T AU 593553 B2 AU 5784686 A CA 1312331 A1 CY 1769 A DD 261164 A5 DE 3679236 D1 DK 242786 A EP 0203891 A2 ES 8707250 A1 FI 862093 A ,B,	15-06-1991 15-02-1990 27-11-1986 05-01-1993 20-10-1995 19-10-1988 20-06-1991 25-11-1986 03-12-1986 01-10-1987 25-11-1986

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/08729

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☒ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. ☐ Ansprüche Nr. —
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-5 (jeweils teilweise); 6; 9-23 (jeweils teilweise)

Verbindungen der Formel I worin R1 und R2 zusammen einen Ring bilden, und entsprechende Herstelllungen, Zusammensetzungen und Verwendungen

2. Ansprüche: 1-5 (jeweils teilweise); 7, 8; 9-23 (jeweils teilweise)

Verbindungen der Formel I worin R1 und R2 zusammen keinen Ring bilden, und entsprechende Herstelllungen, Zusammensetzungen und Verwendungen

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die Recherche für die 2.Erfindung ergab in ihrer Anfangsphase eine sehr große Zahl neuheitsschädlicher Dokumente. Diese Zahl ist so groß, daß sich unmöglich feststellen lässt, für was in der Gesamtheit der Patentansprüche eventuell nach zu Recht Schutz begehrt werden könnte (Art. 6 PCT). Aus diesen Gründen erscheint eine sinnvolle Recherche über den gesamten Bereich der Patentansprüche unmöglich. Die Recherche wurde daher beschränkt auf die beanspruchte Struktur in Kombination mit der Verwendung in der Behandlung von Schmerz (vgl. vorliegende Beschreibung, Seite 1, Zeile 11).

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08729

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4898854 A		GR 861337 A1	23-09-1986
		HK 9994 A	09-02-1994
		HU 41041 A2	30-03-1987
		IE 58440 B1	22-09-1993
		JP 1935834 C	26-05-1995
		JP 6053752 B	20-07-1994
		JP 62026289 A	04-02-1987
		KR 9410292 B1	22-10-1994
		NO 862064 A ,B,	25-11-1986
		NZ 216282 A	29-09-1988
		PH 23848 A	23-11-1989
		PT 82626 A ,B	01-06-1986
		SG 136193 G	31-03-1994
		US 4906621 A	06-03-1990
		US 5057506 A	15-10-1991
		US 5217963 A	08-06-1993
		ZA 8603826 A	28-01-1987
		AT 60776 T	15-02-1991
		AU 610841 B2	30-05-1991
		AU 8145587 A	26-05-1988
		CA 1312608 A1	12-01-1993
		DD 273837 A5	29-11-1989
		DE 3768000 D1	14-03-1991
		DK 609487 A	22-05-1988
		EP 0275820 A2	27-07-1988
		ES 2031927 T3	01-01-1993
		FI 875097 A ,B,	22-05-1988
		GR 3001443 T3	25-09-1992
		HU 46331 A2	28-10-1988
		IE 60534 B1	27-07-1994
		JP 1135791 A	29-05-1989
		JP 1959482 C	10-08-1995
		JP 6086470 B	02-11-1994
		MX 9437 A	31-01-1994
		NO 874854 A ,B,	24-05-1988
		NZ 222607 A	26-10-1990
		PH 25465 A	01-07-1991
		PT 86168 A ,B	01-12-1987
		ZA 8708699 A	23-05-1988